



TITLE:

# 【部局史編 2】 第17章: 胸部疾患研究所

AUTHOR(S):

京都大学百年史編集委員会

---

CITATION:

京都大学百年史編集委員会. 【部局史編 2】 第17章: 胸部疾患研究所. 京都大学百年史 : 部局史編 ; 2 1997: 906-969

ISSUE DATE:

1997-09-30

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/152965>

RIGHT:

## 第1節 総 記

胸部疾患研究所は、昭和16(1941)年3月26日に結核研究所として開設された。昭和42(1967)年6月1日には結核胸部疾患研究所と名称変更、さらに、昭和63(1988)年4月8日には胸部疾患研究所へと名称変更・全面改組を行った(図17-1)。この結核研究所、結核胸部疾患研究所、胸部疾患研究所へという53年の流れは、わが国における結核、呼吸器疾患変遷の歴史を、そのまま反映したものである。各々の時期における研究所の存在意義と研究活動についてを記すこととしたい。

### 第1項 結核研究所(昭和16年3月26日～42年5月31日)

結核は、わが国だけでなく、世界各国とも国民衛生上、最も重要な疾患であったが、ストレプトマイシンの発見をはじめとする抗結核薬の登場が直接の契機となって、結核死亡の激減、結核患者の減少を通じて、結核の撲滅という目標は医学的には解決を見た時期である。

結核が、わが国においても、古くから存在した病気であることは確かである。しかし、国民病、亡国病として恐れられるようになったのは、明治以後のことである。欧米に1世紀遅れてスタートした産業革命は、『女工哀史』に代表される農村からの若者、結核未感染の若者が都市の工場労働者として動員され、苛酷な労働条件・劣悪な居住環境・栄養状態のもとでの就労を強いられた結果、結核の感染・発病という事態を招いた。加えて、結核患者と

---

\* 扉の写真は、胸部疾患研究所および附属病院。

なった若者が農村に追放されるという事態が図式化したことにより、都市のみならず農村にも結核を蔓延させるという事態を惹起した。明治17(1884)年の結核死亡率(人口10万対)82.4(推定)が、結核研究所の設置された昭和16(1941)年には215.3という驚くべき状況に達していた。この間、わが国における結核対策としては、明治37(1904)年に結核予防に関する内務省令が公布されているが、この法令は、俗称「たん壺条例」といわれるように、公衆の集合場所、駅、列車にたん壺の設置を義務づけた程度のことであった。大正8(1919)年には、結核予防法が公布されてはいるが、具体的な財政的裏付けのあるものではなかった。昭和26(1951)年に至って、進駐軍の命令「連合軍総司令部より日本政府宛の結核対策強化に関する覚書(1947)」によって、結核予防法の改正が行われ、初めて国民全般を対象とした結核医療費の公費負担を規定した本格的な結核対策が行われることになった。結核研究所においても、当初はすべて私費患者であり、健康保険患者を取り扱うようになったのは、昭和32(1957)年8月1日からであったという事実からも、当時、大多数の結核患者には公的には何らの補助も行われていなかったわけである。

結核研究所が設置された昭和16(1941)年当時、わが国において結核対策の必要性を最も痛切に感じていたのは、陸海軍であった。明治以降の人口急増が1つの契機となって始まったわが国の近隣アジア諸国への侵略発展策のためには、無限の若い兵力を必要とした。実際に、昭和6(1931)年の満州事変、昭和12(1937)年の日中事変と中国への侵略を進める過程で、大きな障害となってきたことは、性病の蔓延と結核の侵淫による兵力の消耗問題であった。結核研究所の設置に当たっては、当時の京都帝国大学医学部星野貞次教授をはじめとする諸先輩の大変な努力があったが、このような時代背景があったことも、1つの事実である。

当時の結核対策といえば、大気・安静・栄養療法しかなかった。外科的療法はまだ暗中模索の状況であった。それだけに、「結核の予防および治療に関する学理とその応用」についての総合的研究機関として設置された研究所に、結核の物理的診断ならびに治療法研究部、結核の化学的治療法研究部

## 第17章 胸部疾患研究所

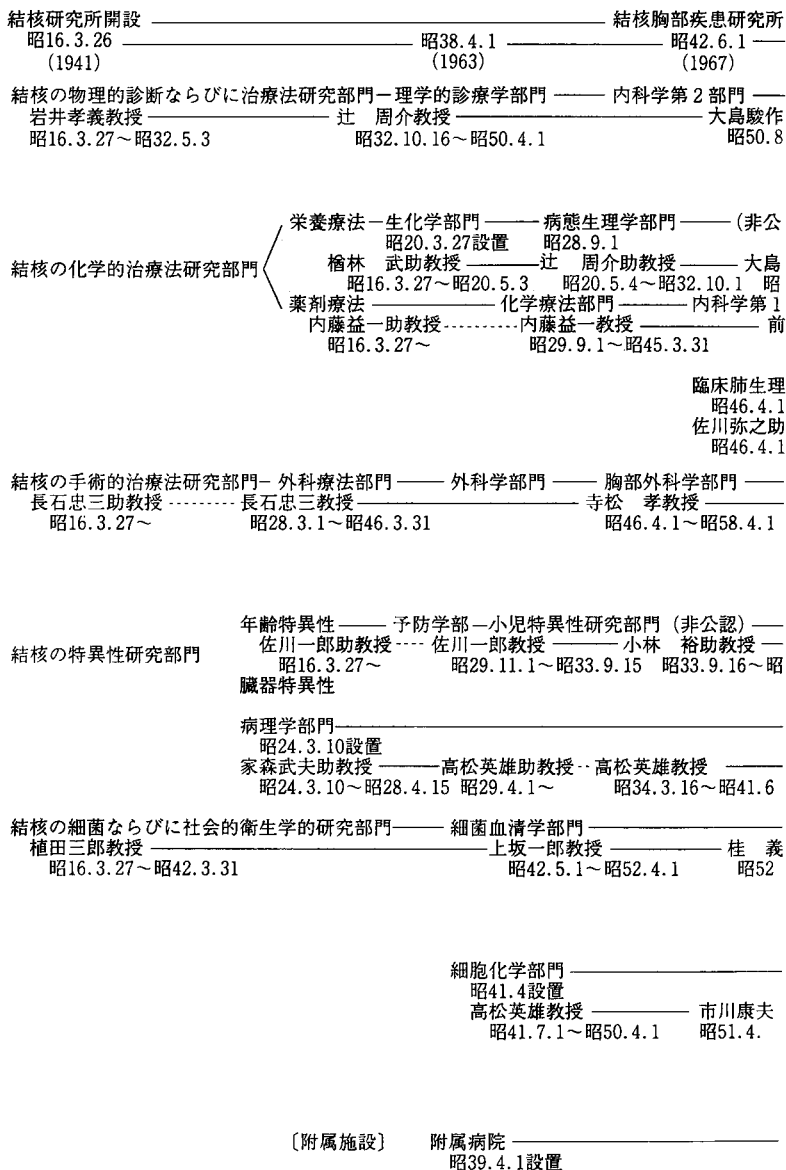


図17-1 研究部

胸部疾患研究所	
昭63.4.8	
(1988)	
環境呼吸器病学分野	
教授 泉 孝英教授	
.16～平3.3.31	平3.4.1～
臨床免疫学分野	
泉 孝英教授	長井苑子助教授
昭64.1.1～平3.4.1	平3.11.1
認)——(内科学第2部門に吸収)	
昭41.3.31	
駿作助教授	
32.10.16～昭41.3.31	
部門 感染・炎症学分野	
川暢夫教授	久世文幸教授
昭45.9.16～昭59.4.1	昭59.4.1～
学部門 臨床生理学分野	
設置	
教授 久野健志教授	
～昭61.4.1	昭61.4.1～
胸部外科学分野	
人見滋樹教授	
昭59.4.1～	
補助臓器学分野	
田村康一助教授	和田洋巳助教授
昭64.1.1～平3.6.30	平4.5.1～
-廃止	
-昭41.3.31	
41.3.31	
老化生物学分野	
安平公夫教授	竹田俊男教授
.30 昭42.2.1～昭58.4.1	昭58.4.1～平6.3.31
免疫学分野	
元教授	
.7.1～	
分子病理学分野	
鈴木康弘教授	
昭64.1.1～	
細胞生物学分野	
教授 永田和宏教授	
1～昭61.3.31	昭61.11.16～
腫瘍学分野	
高橋正治教授	
昭64.1.1～	
附属感染免疫動物実験施設	
昭56.4.1設置	

門・分野の変遷

[現行構成]

環境生態学部門

人間環境学分野  
環境呼吸器病学分野\*  
老化生物学分野

生体防御学部門

感染・炎症学分野\*  
免疫学分野  
臨床免疫学分野\*

生体調節・再建学部門

臨床生理学分野\*  
胸部外科学分野\*  
補助臓器学分野

細胞調節学部門

分子病理学分野  
細胞生物学分野  
腫瘍学分野\*

\* 臨床系分野

(栄養療法、薬剤療法)、結核の手術的療法研究部、結核の特異性研究部(年齢特異性研究、臓器特異性研究)、結核菌ならびに社会衛生学的研究部の5つの研究部門が設けられたことは、極めて適切な研究体制であったといえる。しかし、研究所設置直後の太平洋戦争突入という事態も加わり、新しい研究室、病棟はおろか、日常生活にも事欠く状況の中で重ねられた諸先輩の結核研究への苦労は、現在の私どもの想像を超えたものであったと思われる。確実な結核の治療薬というべきものはなかった。当時の結核研究所の名を巷間に高からしめたのは、岩井孝義教授の肺結核の基盤療法「岩井式療法」であった。超絶対安静療法、過食療法を基本とするもので、安静を守るために、1日中臥床はもちろん、興奮しないために、新聞・雑誌・本は絶対読まない、さらに口もきかないという徹底したものであった。また、1日4合の米食に加えて、副食物は3度とも肉または魚、食後1時間後には卵2つ、牛乳1合と、当時のわが国の社会事情、食糧事情を考えると、実際には、実行不可能な非常識な患者指導であった。毎週3回の岩井教授の外来診察日には、患者が大勢詰めかけ、診察は午後3時を過ぎ、診察終了後、患者一同を集めて、岩井教授が肺結核の基盤療法を読み上げ、患者が熱心にメモをとる風景が昭和30年代の初めまで続いていた。外科的には、合成樹脂球充填術、空洞切開術などの努力が続けられていた。

一方、欧米では第2次世界大戦という厳しい状況下にもかかわらず抗結核薬の研究が進められていた。昭和18(1943)年、ロスダール(スウェーデン)によって合成されたパスの有効性が、翌年レーマン(スウェーデン)によって確認されたのをはじめ、昭和19(1944)年には、結核治療に革命をもたらしたストレプトマイシンが米国のワックスマンによって発見され、翌年ヒンショウ(米)、フェルドマン(米)によって、結核への有効性が確認された。昭和25(1950)年にはヒドラジドの結核菌への有効性の発見(米、西独)、昭和27(1952)年にはクスナー(米)によるピラジナミドの合成、昭和31(1956)年にはウィルキンソン(米)によるエタンブトールの合成と抗結核薬の開発が続いた。また、わが国では、昭和32(1957)年に梅沢浜夫東京大学応用微生物研究

所教授によってカナマイシンが発見されている。これらの薬剤は、外科的手術を容易・確実なものにしたという意味をも含めて、結核を治る病気に変えたという意味で大きな進歩をもたらしたものであった。しかし、これらの薬剤は、いまだ安静、短期化されたとはいえ入院治療、ときには外科的療法を必要とするものであった。しかし、昭和37(1962)年に、イタリアで発見されたりファマイシンを基本として、スイスで半合成された強力な殺菌薬であるリファンピシンは、入院治療を不要にし、大気・安静療法という結核治療のセントラルドグマを打破し、また外科的療法を不要にした画期的薬剤であった。

わが国においても、これら薬剤の普及、生活環境・栄養状態の改善とともに結核死亡者、結核患者は減少の一途をたどるようになった。昭和20(1945)年には280.3(非公式)にまで増加した結核死亡率が、昭和22(1947)年には187.2、昭和38(1963)年には24.2へと低下した。このような結核患者の減少と並行して進んだ人口の高齢化とともに、呼吸器疾患領域においては、肺結核に代わって、肺癌に代表される非結核性疾患の増加を見るようになってきた。結核研究所が結核胸部疾患研究所と名称変更された昭和42(1967)年の結核死亡率は17.8、肺癌の死亡率は8.9の状況となった。

研究所としては、昭和24(1949)年当時、結核治療のためのサナトリウムの思想から、伏見区郊外に土地(現：京都大学防災研究所)を購入、研究所を新築する計画が具体化したが、このような結核治療の動向を反映したこともあり、中止された経緯がある。

## 第2項 結核胸部疾患研究所(昭和42年6月1日～ 63年4月7日)

結核の撲滅という目標が希薄化され、研究所構成員の研究課題は、臨床系においては、結核のみならず広く呼吸器疾患全般に関心が移行した。基礎系においては、結核菌、結核病態の研究から広く生物科学全般へと研究課題が

移行し、研究所の設置目的「結核の予防および治療に関する学理とその応用」と研究内容の間の違いが目立つようになり、研究所のあり方が問われ始めることになった時期である。

### 1. 臨床研究活動

#### a 肺 癌

肺結核に代わって、呼吸器疾患領域で、まず注目されるようになってきたのは肺癌である。昭和47(1972)年には、わが国における肺癌の死亡率11.6は肺結核の死亡率11.3を凌ぐこととなった。その後、その差はますます拡大し、平成4(1992)年には32.5対2.5となっている。肺癌は人口の高齢化を反映して近年急増しており、癌の中で胃癌に代わって第1位の数を含めようとしている。当然のことながら、研究所附属病院を受診する肺癌患者数は増加してきた。この動向に対して、外科領域においては、早くから肺癌が主たる研究対象となり積極的な手術対応が進められていた。事実、昭和45(1970)年には、肺癌の手術件数が肺結核の手術件数を凌ぐに至り、肺癌研究が外科診療科の主課題の1つとなった。一方、内科領域においては、臨床部門の人的継続性重視のために、肺癌を主たる研究課題とする教授が配置されなかったこと、いくつかの診療科に患者が分散したことのために、附属病院全体としては、相当数の肺癌患者が内科的治療を受けてきたにもかかわらず、研究成果として世に問うものが少なかったのが事実であり、胸部疾患研究所における肺癌研究体制の確立は現在も未解決の課題である。

#### b 肺結核・非定型抗酸菌症

世界的視野で見れば結核は今なお重要な疾患であり、加えてエイズ患者の結核、移民の結核など欧米では新しい問題が生じていることは確かである。昭和40(1965)年以来の日米医学協力会議結核専門部会も継続中であり、分子生物学的手法を応用した迅速診断あるいは耐性遺伝子の確定に向けての努力が続けられている。しかし、現実にはリファンピシンの登場によって、当研究所においても肺結核の治療は外来中心となり、入院患者が激減した。ま



た、研究成果も結核よりも非定型抗酸菌症を中心とする課題に移行した。

#### c 間質性肺疾患(サルコイドーシス、肺線維症)

患者数自体は多いものではないが、いわゆる難病として、肺移植の対象疾患として注目されている疾患群である。これらの疾患は昭和40年代の厚生省による難病研究班の発足が1つの契機となってわが国での臨床研究活動が盛んになってきた。この前後から、研究所として、また部門としての課題でもなく、個人的研究としてではあるが、これら疾患への積極的取り組みが進められてきた結果、これらの疾患は、現在では臨床免疫分野の主課題となっているだけではなく、サルコイドーシス、特発性肺線維症については、わが国では最多数の患者を有し、これら疾患の病態生理と肺移植対象患者の選定を課題とした研究が進められている。

#### d 閉塞性肺疾患(喘息・慢性気管支炎/肺気腫・びまん性汎細気管支炎)

喘息は、原因は不明ではあるが、近年における患者数の増加から、また慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎/肺気腫)は人口の高齢化・経済成長を背景とした喫煙量の増加による患者数の増加の面から注目されている疾患である。この領域も長い間、個人的診療の段階に留まっていたが、最近になって環境呼吸器病学分野の主課題となり、患者管理の充実が図られるとともに、臨床薬理学的研究成果に関する報告が見られるようになっている。

#### e 理学的療法・運動療法

欧米では、呼吸器病学は、既に医学の領域から医療主体の領域に移行している。われわれの研究所においても、呼吸不全の研究を進めるとともに、理学的療法・運動療法の具体化を目指しての努力が続けられている。

このような状況から、臨床研究の発表の場は、従来は日本結核病学会(大正12年設立)を中心としていたのが、日本内科学会(明治35年設立)、日本外科学会(明治39年設立)、日本医学放射線学会(大正12年設立)、日本感染症学会(大正15年設立)、日本胸部外科学会(昭和23年設立)、日本アレルギー学会(昭和27年設立)、日本化学療法学会(昭和28年設立)、日本医真菌学会(昭和31年設

立)、日本放射線影響学会(昭和34年設立)、日本肺癌学会(昭和35年設立)、日本胸部疾患学会(昭和36年設立)、日本癌治療学会(昭和38年設立)、日本移植学会(昭和39年設立)、日本臨床生理学会(昭和45年設立)、日本臨床免疫学会(昭和47年設立)、日本気管支学会(昭和53年設立)、日本サルコイドーシス学会(昭和56年設立)、日本呼吸器外科学会(昭和59年設立)、日本放射線腫瘍学会(昭和63年設立)のほか、American Thoracic Society、European Respiratory Societyなどと多岐にわたるようにならわってきている。

## 2. 基礎研究活動

肺胞表面活性物質の研究に見られる呼吸器疾患と直接、間接にかかわる研究に加えて、実験老化学、免疫担当細胞の起源と機能、熱ショック蛋白などへと広く生物科学全般にわたる研究が行われるようになった。

研究活動の多様化を反映して、日本病理学会(明治44年設立)、日本生化学学会(大正14年設立)、日本癌学会(昭和16年設立)、日本細胞生物学会(昭和24年設立)、日本栄養食糧学会(昭和22年設立)、日本神経病理学会(昭和35年設立)、日本免疫学会(昭和46年設立)、日本界面医学会(昭和50年設立)、日本基礎老化学会(昭和52年設立)、日本分子生物学会(昭和53年設立)など多数の学会が研究発表の場となっている。

追記すべきは、この時期、昭和44(1969)年から同45(1970)年の時期に、いわゆる学園紛争の余波は、私どもの研究所にも及び、医局講座制の弊害打破、研究所運営の民主化が唱えられたが、結論的には何の成果も得られなかった。当時提唱された問題点の認識が教官に残存していれば、以後の研究所運営ははるかに容易であったはずと思わざるを得ないのは残念なことである。

## 第3項 胸部疾患研究所(昭和63年4月8日～)

研究所の名称変更のみならず部門を廃止し、大部門制のもとに分野を配置

する全面改組が行われた。特徴とするところは、1つの部門に基礎分野と臨床分野が配置され、協同的作業による設置目的である「胸部疾患に関する学理およびその応用の研究」の達成を目標としたものであった。

しかし、現実には以下のような問題点が表面化し、その打開を目指しての議論と混乱の中に、今日に至っている。

(1) 教授定員は増加したが、助手定員が減少したことは、研究遂行上、臨床運営に当たって多くの問題が生じてきた。

(2) 研究室面積の増加が行われていなかったことによる支障が起こっている。

(3) 臨床系においては6分野、4診療科となり、従来とは異なり診療科長でない臨床教授の臨床研究活動にどのように対応するかが、解決し難い課題であることが実感されてきた。

私どもの研究所だけではなく、わが国全体に言えることではあるが、既得権の過剰な主張では、組織の有用な活用は望み難いことである。

このような状況の中で、京都大学全体の構想として、医学部附属病院の拡大構想が浮上してきたことは、胸部疾患研究所としては、まったく新しい展開への局面を期待できる契機と認識している。京都大学医学部附属病院と胸部疾患研究所附属病院の合併による新しい病院において、臨床系は呼吸器診療を担う役割を果たす方向での発展を希望しており、また、研究所は現在までの研究成果の新たな発展のための改組・再編成を期待している。

〔資 料〕

『京都大学七十年史』1967年

砂原茂一・本間日臣・村尾誠・泉孝英「戦後40年——医学の進歩を語る、呼吸器病を中心に」『最新医学』42(11:500号記念号)、2398-2418頁、1987年  
岩崎龍郎『流行の歴史と対策の変遷』財団法人結核予防会、1989年  
『五十年の歩み』京都大学胸部疾患研究所、1991年  
『結核統計総覧(1900～1992年)』財団法人結核予防会、1993年

## 第17章 胸部疾患研究所

### 〔年 表〕

昭和16年 3 月26日	勅令第267号をもって結核研究所官制公布：官制定員所長、所員 7 名、助手10名、書記 1 名、薬剤手 1 名、看護長 2 名。
3 月27日	京都帝国大学教授星野貞次所長に補せられる。 専任の教授所員に岩井孝義、植田三郎、助教授所員に楢林武、内藤益一、佐川一郎、長石忠三らが発令される。
6 月16日	結核の物理学的診断ならびに治療法研究、結核の化学的治療法研究、結核の手術的治療法研究、結核の特異性研究、結核の細菌ならびに社会衛生学的研究の 5 部門を開設し、同時に外来診療および入院患者収容の取り扱いを開始。 医学部附属病院の既設建物を借用、一部補修して研究・診療を開始。
昭和20年 3 月27日	生化学部門(後に、病態生理学部と改称)を開設。
昭和24年 3 月10日	病理学部門を開設。
3 月28日	京都市伏見区内の民間所有建物 3 棟約640坪を買収。
5 月31日	法律第150号をもって国立学校設置法が公布され、昭和16年勅令第267号の結核研究所官制は廃止。
10月27日	国立学校設置法、行政機関職員定員法等の施行に伴い、定員は、教授 2、助教授 5、講師 2、助手15、事務官 2、技官 4 となる。
昭和25年 1 月30日	京都市伏見区内の民間所有土地約9,400坪を買収。
3 月31日	『京都大学結核研究所年報』創刊。
昭和26年 6 月 1 日	京都大学結核研究所欧文紀要“Acta Tubercurosea Japonica”創刊。
6 月16日	研究所創立10周年記念祝典開催。
昭和27年 7 月 1 日	京都市伏見区内所在の結核研究所土地建物を京都大学防災研究所に移譲。

昭和28年 1 月31日	『京都大学結核研究所紀要』創刊。
昭和32年 2 月 9 日	昭和31年度結核研究所学術講演会開催。
8 月 1 日	健康保険法の改正により、保険医療機関に指定登録される。
昭和37年 1 月27日	研究所創立20周年記念祝典開催。
昭和38年 4 月 1 日	研究部門に大学院医学研究科の学生定員がつけられ、大学院学生の研究指導を担当。
昭和39年 2 月25日	文部省令第 4 号(国立大学の大学附置の研究所の研究部門に関する省令)公布により新部門名称を施行、昭和38年 4 月 1 日から適用される。
4 月 1 日	文部省令第11号(国立学校設置法施行規則の全部を改正する省令)の公布により本研究所附属の研究施設として附属病院を設置。
昭和40年 4 月 1 日	附属病院に外科診療科増設。
昭和41年 3 月31日	小児特異性研究部門(非公認)廃止。 病態生理学部門(非公認)内科学第 2 部門へ吸収。
4 月 1 日	細胞化学部門設置。
7 月 2 日	結核研究所創立25周年記念式挙行。
昭和42年 3 月31日	附属病院(病棟・管理棟)5,071㎡を新築完成。
6 月 1 日	「結核研究所」を「結核胸部疾患研究所」に名称変更。 「外科学」を「胸部外科学」に名称変更。
6 月16日	附属病院に 3 診療科(第 1 内科、第 2 内科、外科)を設置(文部省訓令第23号)。
昭和43年 3 月31日	研究棟3,516㎡の新築完成および附属病院1,094㎡の増築完成。
昭和46年 4 月 1 日	臨床肺生理学部門設置。
昭和50年10月 1 日	附属病院に放射線診療科を設置。
昭和56年 4 月 1 日	附属感染免疫動物実験施設を設置(文部省訓令第16号)。 事務部制の施行(文部省訓令第 9 号)。

## 第17章 胸部疾患研究所

- 昭和58年10月20日 研究棟1,462㎡の増築完成および附属病院建物の拡充整備。
- 昭和59年4月11日 附属病院に理学呼吸器診療科(放射線科転換)を設置(文部省訓令第8号)。
- 昭和61年3月26日 RI診療棟591㎡竣工。
- 昭和63年4月8日 「結核胸部疾患研究所」を「胸部疾患研究所」に名称変更、併せて7研究部門を環境生態学、生体防御学、生体調節・再建学、細胞調節学の4(大)研究部門に改組。
- 平成3年2月2日 胸部疾患研究所創立50周年記念式典を挙行。

表17-1 歴代所長

氏 名	在 任 期 間
星野 貞次	昭和16年3月27日～昭和20年9月29日
服部峻治郎	昭和20年9月30日～昭和20年12月21日 (事務取扱)
	昭和20年12月22日～昭和24年6月9日
青柳 安誠	昭和24年6月10日～昭和25年3月31日
近藤 鋭矢	昭和25年4月1日～昭和29年3月31日
山本 俊平	昭和29年4月1日～昭和29年10月19日
永井 秀夫	昭和29年10月20日～昭和33年10月19日
植田 三郎	昭和33年10月20日～昭和35年10月19日
内藤 益一	昭和35年10月20日～昭和39年10月19日
長石 忠三	昭和39年10月20日～昭和43年10月19日
辻 周介	昭和43年10月20日～昭和47年10月19日
上坂 一郎	昭和47年10月20日～昭和51年10月19日
前川 暢夫	昭和51年10月20日～昭和55年10月19日
寺松 孝	昭和55年10月20日～昭和57年5月31日
佐川弥之助	昭和57年6月1日～昭和61年3月31日
大島 駿作	昭和61年4月1日～平成3年3月31日
久世 文幸	平成3年4月1日～平成5年3月31日
泉 孝英	平成5年4月1日～

## 第2節 研究部門の発展

### 第1項 環境生態学部門

昭和63(1988)年4月の研究所改組に伴い、環境因子と胸部疾患ならびに老化について研究することを目的として設置された部門である。われわれの生活には多くの未知の環境因子が密接に関与している。この環境因子と胸部疾患の因果関係について研究するものである。

#### 1. 人間環境学分野(客員)(昭和63年4月8日～)

昭和63(1988)年4月の研究所改組に伴い生活環境因子と胸部疾患の関連性について、自然科学者、心理学者、遺伝学者等により胸部疾患に関する学際的研究を行うことを研究課題として設置された客員研究分野である。

客員教授として、医学部糸川嘉則教授(在任昭和64年1月1日～平成3年3月31日)、薬学部川寄敏祐教授(在任平成3年4月1日～4年3月31日)、東京都老人総合研究所免疫病理部研究部広川勝昱部長(在任平成4年4月1日～5年3月31日)、東京都臨床医学総合研究所矢原一郎副所長(在任平成5年4月1日～6年3月31日)が就任、各々研究所専任教授である大島駿作、泉孝英、桂義元、永田和宏とともに、共同研究に従事した。

客員講師として、医学部小野公二講師(在任平成2年6月1日～3年3月31日)が就任、客員助教授としては、金沢大学医学部小林勉助教授(在任平成3年4月1日～4年3月31日)、大阪大学医学部附属バイオメディカル教育研究センター白倉良太助教授(在任平成4年4月1日～5年3月31日)が就任、各々研究所専任教授である高橋正治、鈴木康弘、人見滋樹とともに、共同研究に

従事した。

## 2. 環境呼吸器病学分野

昭和63(1988)年4月の研究所改組に伴い、閉塞性肺疾患(喘息・慢性閉塞性肺疾患)を対象に診断・病態・治療に関する研究を行うことを研究課題として設置された臨床研究分野である。歴史的には以下のような変遷を経ている。

### a 結核の物理学的診断ならびに治療法研究部門・理学的診療学部門

(昭和16年3月27日～38年3月31日)

研究所開設と同時に、医学部中央レントゲン室主任岩井孝義助教授が教授に就任した。岩井教授の停年退官(昭和32年5月)後、病態生理学部門助教授辻周介が教授に就任(昭和32年10月)した。

岩井教授は、医学部在任中は、胸部・腹部のレントゲン診断に携わっており、主たる研究業績は大腸の形態異常に関する研究であった。結核研究所転任後、岩井教授の名を結核医として巷間に高からしめたのは、総記に記した肺結核の基盤療法と題した独特の結核治療法であった。

辻教授の業績の概要は、昭和33(1958)年4月の第33回日本結核病学会総会特別講演「結核に対する生体の防衛機序」に要約されている。その内容は「体液の役割からのみ考えると、結核には特異的な免疫現象というものは証明出来ない。あるのは非特異的な抵抗力の増加だけである」という結論であった。また、この研究の中から見出されたことは、正常動物の体液の低分子成分が著明に毒力結核菌の発育阻止作用を有することであった。この体液低分子中の抗結核因子の分離固定は、米国 NIH(National Institute of Health)からの研究費も得て、大島駿作助教授を中心に進められ、大島はこの研究「人尿中における抗結核因子の研究」により第49回日本結核病学会総会(昭和49年4月)において今村賞を授与されている。

また、遅延型アレルギーの伝達因子に関する実験的研究が、泉孝英(大学院学生)を中心に開始されたが、研究のあり方から、泉は、学位取得後、臨



床呼吸器病領域に転じ、以後の研究は病態生理学部門大島助教授によって展開された。また、この時期、安平公夫助教授、小原幸信講師を中心とした肺癌の実験的研究が行われている。

**b 内科学第2部門(昭和42年6月1日～63年4月7日)**

研究所改組に伴い、内科学第2部門は結核および諸種胸部疾患のアレルギー、免疫学的ならびに病態生理学的研究や放射線学的研究を目的として設置された。

理学的診療学部門辻教授が内科学第2部門教授に移行した。辻教授停年退官(昭和50年4月)後、助教授大島駿作が教授に就任した(昭和50年8月)。

大島は、教授就任後は非結核性呼吸器疾患領域を研究対象とし、その成果は、第23回日本胸部疾患学会特別講演「マクロファージと肺疾患」(昭和58年4月、京都)、第29回日本胸部疾患学会会長講演「免疫学からみた呼吸器疾患の進歩」に集約されている。

**c 環境呼吸器病学分野(昭和63年4月8日～)**

昭和63(1988)年4月の研究所の名称変更・全面改組に伴い、教授には内科学第2部門教授大島駿作が就任した。大島の停年退官(平成3年3月)後、臨床免疫学分野教授泉孝英が環境呼吸器病学教授に転任・就任(平成3年4月)した。

泉就任後、環境呼吸器病学分野は、研究対象領域を、閉塞性肺疾患(喘息・慢性閉塞性肺疾患<慢性気管支炎/肺気腫>・びまん性汎細気管支炎)の臨床病態と臨床薬理学的研究、肺癌の化学療法に集約し臨床研究活動を行ってきている。

**(1) 喘息に関する臨床的研究**

欧米においては、1980年代以降、喘息は気道の慢性炎症性疾患であるとの認識の高まりとともに、抗炎症薬である吸入ステロイド薬を用いての治療が広く行われるようになった。結果として、喘息発作の激減による外来患者、入院患者の激減、患者のQOL(Quality of Life、生活内容)の向上といった喘息治療の革命がもたらされた。しかし、わが国では、減感作療法などの原因

療法、病態生理学的観点から開発された抗アレルギー薬が多用され、欧米に比較して大きな遅れを呈していた。

本分野において、当初課題としたことは、欧米と同様な吸入ステロイド薬療法を確実に追試し、欧米と同様な成果が得られるならば、この治療法を広くわが国に普及させようということであった。追試成績の結果は、わが国の喘息患者においても、吸入ステロイド薬療法は、欧米と同様に喘息治療の革命をもたらすものであった。この経験に基づき、わが国における喘息治療の改善・向上を目標として下記のガイドブックの制作・刊行を行った。

大久保隆男・泉孝英監訳『気管支喘息の診断と治療 NIH ガイドライン』医学書院、東京、1993年(原本 “National Asthma Education Program, Expert Panel Report : Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.”, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland, 1991)

泉孝英編『新しい喘息の診断と治療——ガイドラインQ & A』医薬ジャーナル社、大阪、1992年

## (2) 慢性閉塞性肺疾患に関する臨床的研究

喫煙刺激によって一定の素因を有するヒトにおいて惹起される病態である COPD(chronic obstructive pulmonary disease、慢性閉塞性肺疾患)とは、慢性気管支炎と肺気腫を併せた病名であるが、COPD は高齢者の病気であるだけに、高齢化社会を迎えた今日、単に医学的観点からだけでなく、医療費問題からも注目されるようになってきている。欧米において禁煙の徹底化が主張される一因はこの問題からでもある。わが国では、高齢化社会の到来が欧米よりはるかに遅れただけに COPD への認識は欧米よりはるかに薄いのが現状である。加えて、わが国では、COPD を疾患としてでなく、肺機能的に閉塞性障害を来す疾患群と見なす欧米とは異なった見解もあり、喘息、びまん性汎細気管支炎をも COPD に含めることすら行われている。本分野において、COPD をめぐる課題としてまず取り上げたのは欧米と同様な COPD の理解と対応のわが国における普及であった。このために、自験 COPD 症例における経験を基盤として下記のガイドブックの刊行を行った。

泉孝英編『慢性閉塞性肺疾患 (COPD) Q & A』医薬ジャーナル社、大阪、1993年

また、COPD の薬物療法では、吸入ステロイド薬の有効性に関して広範な検討が行われてはいるが、現状では気管支拡張薬が中心的薬剤である。COPD 医療の適正化を目指して、各種の治療薬剤の比較研究を行ってきた。結果として以下のような成績が得られている。

- ① 抗コリン薬および  $\beta_2$  刺激薬の吸入性気管支拡張薬は通常の使用量では相加効果が認められ、両者の併用によりさらに病状の改善が期待される (Koyama, H. et al. : “Chest” 104 : 1743, 1993)。
  - ② 経口テオフィリン薬の併用では相乗効果は期待できない (Nishimura, K. et al. : “Chest” 104 : 179, 1993)。
  - ③ 概念的に肺泡領域の破壊による肺気腫が主体と考えられる COPD においては、治療効果が期待できないと考えられる傾向があったが、個々の COPD において選択的肺泡気管支造影法によって評価した肺気腫の程度は気管支拡張薬の効果と相関を有するものの、気腫が強い COPD においても十分に吸入性気管支拡張薬による治療効果が期待できる (Koyama, H. et al. : “Lung” 172 : 103, 1994)。
- (3) DPB(びまん性汎細気管支炎)に関する臨床研究

泉が、昭和55(1980)年、厚生省間質性肺疾患調査班による DPB 全国調査を担当して以来、多量の喀痰・咳・呼吸困難・慢性副鼻腔炎の合併を主徴とする DPB の本態解明と病態生理の検討に当たってきた。近年、このわが国特有の DPB は世界的関心を招いており、泉は、1988年ボーフム(独)で開催された 24 Tagung der Gesellschaft für Lungen-und Atmungsforchung、また、1993年バルセロナ(スペイン)で開催された IVth Symposium on Chronic Obstructive Pulmonary Disease において招待講演を行っている。

(4) 肺癌の化学療法に関する研究

肺癌の化学療法における隘路、特に非細胞肺癌の治療成績の向上を目指して、全国的共同組織との共同研究を行っている。また、化学療法の適応拡大

## 第17章 胸部疾患研究所

を目指しての各種制吐剤の比較検討をも進めている。

### (5) 学会活動・国際活動

研究成果は、American Thoracic Society、European Respiratory Society、日本胸部疾患学会、日本アレルギー学会などの年次学会などにおいて発表してきた。昭和63(1988)年以来、毎年1回、欧米の研究者を招待して閉塞性肺疾患をめぐる研究集会を京都において開催している。

泉は、American Thoracic Society Scientific Conference Committee International Advisory GroupのMemberおよびWorld Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous DisordersのMember of Executive Committeeを務めている。

〔現構成員〕(平成6年3月31日現在)

教 授      泉      孝英

助教授      門      政男

講 師      西村   浩一

## 3. 老化生物学分野

昭和63(1988)年4月の改組に伴い、肺の老化を通して環境と老化の関係について基礎的研究を行うことを研究課題として設置された基礎研究分野である。歴史的変遷は以下のようである。

### a 病理学部門(昭和24年3月10日～63年4月7日)

病理学部門は昭和24(1949)年3月に開設された。初代の部門主任として医学部病理学教室より家森武夫助教授が就任した。主な研究内容は、①変死者の剖検材料による結核症の病理学的研究と、②新合成物質の抗結核菌作用に関する研究である。家森は病理学者に加えて監察医としての豊富な経験を生かして変死者の行政解剖によって得られた老若年齢層の肺および全身主要臓器を、厚さ数ミリメートルの薄い連続切片にして、結核病巣の詳細な肉眼的および組織学的検索を行った。これらの研究により住民の結核症罹患の一般的な現況を知ることができ、さらに結核の初感染、再感染、病巣の拡大ある

いは修復等についての病理学的な解析が可能となった。また、上記②では、薬学科高橋西蔵教授と共同で、多数の化学物質の抗結核菌作用を検討した。これら研究の多くは当研究所年報Ⅰ～Ⅲに集約されている。

昭和28(1953)年4月、家森助教授の神戸大学医学部病理学教室教授への転任に伴い、昭和29年4月横浜市立大学医学部病理学教室高松英雄助教授が助教授として着任、昭和34年3月教授に昇任した。終戦前後から当時までの約10年間に、ストレプトマイシン、INH(イソニアジド)その他の抗生物質や化学療法剤の発見、およびこれらを用いた治療により結核死が漸減し、また結核症の病状、経過が著しく変化してきた。したがって、従来の剖検材料による形態学的研究は極めて困難となった。高松の研究もこの情勢の変化に応じて、実験病理学の要素が加わっていった。すなわち結核病巣の組織反応の分析的研究である。この結果、結核性炎症の組織反応は、従来知られていた滲出型反応や増殖型反応に加えて、繁殖型組織反応があることが明らかとなり、結核症の病型の1つとして繁殖型病型なるものの存在が推定された。また病巣の推移を理解するため、凝固蛋白体処理の追究や脂質その他についての実験的検討を行った。ステロイドホルモン特にMAD(メチールアンドロステンチオン)の病巣に及ぼす影響についても極めて興味ある知見を得ている。これらの研究に基づき、繁殖型の結核性病巣の特徴を有する疾患を他疾病に探し求めた結果、サルコイドーシスがまさしく結核症の繁殖型病型に一致することを指摘し、従来病因不詳とされてきたサルコイドーシスは結核症の繁殖型病型であるという仮説を提唱した。このほか、病理学部門の重要な研究課題は「悪性腫瘍の本態に関する病理学的ならびに組織化学的研究」があり、また極めて特徴的な研究課題として「酵素の組織化学」がある。高松の考案による磷酸酵素の組織化学的証明(昭和13<1938>年)はゴモリ(Gomori)と共に世界的な業績である。この実績に基づいて酵素組織化学の開発に努めており、これに関する多数の業績を積み重ねた。高松は“Acta Histochemica Cytochemica”の創刊に尽力しその編集の労をとった。また、昭和47(1972)年には第4回国際組織化学会の会長として重責を果たし学術の国際交流に尽

力した。

細胞化学部門の新設に伴い高松教授が新部門を担当、病理学部門は内科学第2部門安平公夫助教授が昭和42年2月教授に昇任担当することになった。安平は従来から続けてきた炎症・肉芽に関する研究と化学発癌に関する研究を中心とし、さらに細胞性免疫、結合組織、また肺表面活性物質についても研究の領域を広げた。まず炎症・肉芽研究であるが肺という臓器を炎症の場として使用した点に特色がある。すなわち肺は気道と血管との織りなす特殊な臓器であり、血管の透過性亢進で始まる炎症の研究には願ってもない組織である。肺の炎症は、もしそれが気道性に惹起されるときは、気管支炎、肺炎、胞隔炎等の急性、亜急性病変に始まり慢性化するときには肉芽を形成し、線維化をもって終焉する。安平は結核菌より各種の菌体成分を抽出精製し、その組織反応をウサギ肺で検査する手法をとった。抽出分画は、流パラ・ラノリン液に混じて気道より肺に注入した。菌体成分のうち、即時型の抗原性を持つ多糖体、糖蛋白は免疫動物では Arthus 型の壊死病巣を作り、糖脂質は強い遅延型抗原を示して免疫動物では類上皮細胞性肉芽を誘導する。また結核菌の細胞壁は多糖体抗原過剰であり、免疫動物には強い壊死反応を惹起するが、これをアセチル化すれば遅延型抗原性が優位となり、病巣は類上皮肉芽へと変貌することを明らかにした。同様な実験が結核菌をノカルディアに代えて行われ、両者の間に糖脂質抗原に共通性が見られることを前提に結核感作動物にノカルディア死菌を注入することにより、巨大な類上皮細胞肉芽を誘導し得ることが明らかとなりサルコイドーシスの病理発生論に一石を投じた。これらの研究を基礎にして研究は進展し、ウサギ肺における若年性肉芽の発生、マウス肺における形質細胞肉芽の発生、ウサギ肺における好酸性肉芽の発生等の研究へと進展し、その成果は英国の実験病理学雑誌に“Experimental Production of Pulmonary Granuloma” 4編として発表された。次に、化学発癌研究ではラット肺に発癌性剤 MC(3-methylcholanthrene)を流パラ・ラノリンに混じて注入した。約80%に類上皮癌を主とする肺癌を発生する。発癌の組織発生、組織内 MC 分布の測定の蛍光測

定、MC代謝物の探究へと進展し、さらにアイソトープ使用による放射性活性測定、マクロオートラヂオグラフィー、液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、さらにはガスマス使用によるMC代謝産物の同定へと最新の分析技術を駆使しての精力的な研究が展開された。この結果MC投与動物組織よりMCの1水酸化体5、2水酸化体3、3水酸化体3を検出した。さらに、マウス肝マイクロゾーム画分中でのMC代謝を追究し、MCの1水酸化体5、2水酸化体4、3水酸化体13が検出されることが分かった。細胞性免疫に関する研究では蛍光抗体法による組織化学に始まり、細胞性免疫の研究さらに免疫細胞学的手技を駆使しての新しい研究領域の開拓に貢献した。特に遅延型過敏反応を指標とした足蹠反応を用いることによりマウスにおける反応測定を可能にし、細胞移植を利用してマウス遅延型過敏反応を抑制するT-suppressorの存在を明らかにした。結合組織研究ではコラーゲン、エラスダンの生成・産生に及ぼすホルモンの影響が検討された。特に、性ステロイドが臓器特異的な線維芽細胞のホルモン受容体を介して、これら結合組織成分の生成・産生の調節に重要な役割を果たしていることを明らかにした。これらの結果を基礎にして、結合組織の分化・発達の機構、加齢に伴う変化と老化の機序、さらには肺の線維症の研究へと進展したが、なかでもこれら研究のため米国から導入したAKR/Jを用いての研究がSAM(老化モデル)の開発につながった。肺表面活性物質の研究では、サーファクタントの組成変化と肺表面活性の変化とを関連づけるもの、in vivo(生体内)での脂質代謝障害、また、in vitro(試験管内)ではサーファクタントの再構成法の考案という基礎的検討が重ねられた。この結果、各成分間の相互作用、各成分の活性の意義がしだいに明確になり分子レベルでの研究進展への重要な手掛かりを得た。

昭和58(1983)年4月より助教授竹田俊男が教授に昇任した。竹田は従来結合組織に関する研究を行ってきたが、昭和43年頃より同時に手がけてきた老化、特に老化モデル開発の研究が予期せざる進展を見せ、当時既に主要な研究テーマになっていた。すなわち昭和43(1968)年米国ジャクソン研究所より

導入した AKR/J 系マウスを病理学部門で継代飼育しているうちに老化徴候の著しい一群の腹が存在するのに気付き、以後寿命、老化度評点、病理所見に基づく選択交配を持続した。この結果正常な成長の後により早期に発現し、しかも不可逆的に進展する老化、すなわち促進老化を共通の老化特性とし、しかも各系統に特徴的な老化病態を自然発症する系統群が開発されるに至った。昭和56(1981)年本モデルを SAM (Senescence-Accelerated Mouse、老化促進モデルマウス)と命名し第一報を発表した。以後このモデルマウスに関する老化の研究が主要な研究課題となり進展していくことになるが、同時に鈴木康弘助教授の主導する肺表面活性物質の研究も着々と成果を積み重ねた。

### b 老化生物学分野(昭和63年4月8日～)

昭和63(1988)年4月研究所の改組に伴い老化生物学分野が設置され竹田は同分野の教授を担当した。鈴木は同じく改組に伴い生まれた分子病理学分野教授に昇任した(昭和64年1月)。病理学部門より老化生物学分野に引き継がれた老化モデル SAM の研究は、多くの共同研究者の努力に支えられ順調に進展した。この間、遺伝学的モニタリングに基づく遺伝育種学的検討、さらには病態のチェックを重ねた結果新しい系統を次々と加えていくことができた。この間、常時9,000匹の SAM マウスが本研究所感染免疫実験動物施設にてコンベンショナル条件下で飼育されてきたが、昭和61(1986)年より SAM の系統維持費の交付が文部省で認められるようになり、多数の本モデルマウスの維持・管理の上で有力な支援となっていることを特記したい。現在 SAM には促進老化を示す9系統(SAMPと総称)すなわち SAMP 1、SAMP 2、SAMP 3、SAMP 6、SAMP 7、SAMP 8、SAMP 9、SAMP10、SAMP11と正常な老化を示す3系統(SAMRと総称)すなわち SAMR 1、SAMR 4、SAMR 5がある。これら SAMP の各系統は比較的系統特異的に老化に関連が深いと考えられる以下のような病態を自然発症する。すなわち老化アミロイド症、骨粗鬆症、変形性関節症、白内障、学習・記憶障害、脳萎縮、肺過膨張、難聴等である。これらの各系統の多くは



“Mouse Genome”に報告され国際的に登録された。本モデル開発にかかわる遺伝学的背景については、各系統の遺伝学的モニタリングおよび内在性マウス白血病プロウイルスに対するプローブを用いた分子遺伝学的研究の結果より、AKR/Jと他系統との交雑が比較的早期に起こり、以後遺伝子の再交叉(gene recombination)が惹起され一連のSAM系統群の開発につながったものと考えられる。

老化生物学分野における本モデルを用いた主要な研究課題を以下に要約する。

①SAM(老化促進モデルマウス)の開発・維持、②老化諸病態の発症機序の解明、③促進老化の本態の究明、④病態治療、発症予防、あるいは老化の制御に関する基礎的研究

これら研究の遂行にあっては老化生物学分野に加えて、胸部研(免疫、臨床生理)、医学部(整形外科、神経内科、病理、皮膚科、眼科)、文学部(心理)、理学部(生物物理)、京都府立医科大学(公衆衛生、耳鼻咽喉科)、同志社大学工学部(音響工学)等の若手研究者の多大な貢献があった。また、老化アミロイド蛋白構造およびアポA-遺伝子構造決定は、各々大阪大学蛋白質研究所崎山文夫教授および京都大学理学部生物物理学教室山岸秀夫教授との共同研究によって行われ、SAM各系統の遺伝学的モニタリングは実験動物中央研究所遺伝研究室加藤秀樹によって行われた。

本研究所病理学部門・老化生物学分野における研究の進展に伴い、国内外よりSAM配布の希望が増加し、コンベンショナルなSAM(Breeding Pairs)の配布が昭和57(1982)年より開始された。また、SAMのSPF(Specific pathogen free)化も武田薬品の絶大な努力により成功し、昭和60(1985)年にはSPFSAMの配布がスタートした。平成6(1994)年3月末現在配布を受けた研究室の数は国内150カ所、国外20カ所に達した。昭和59年には全国的な研究協議会組織としてSAM研究協議会が組織され、研究発表会が毎年1回催されるようになった。また、老化度評点講習会が毎年1回当分野で行われ、全国の老化度判定の標準化に努力が重ねられている。さらに、平成6年

## 第17章 胸部疾患研究所

3月にはSAMの国際学会(The First International Conference on Senescence, The SAM Model)が竹田を会長として開催され、これまでのSAM研究を総括するとともに、SAM研究の展望について討議がなされた。このようにSAMを用いた研究が国内外で飛躍的な進展を見せ、SAMの持つ特性・モデル性が浮き彫りになり老化基礎研究における本モデルの有用性が明らかになる中で、本研究所老化生物学分野の今後果たすべき役割はこれまで以上に極めて大きいものがある。研究体制のより一層の整備・充実が強く望まれるゆえんである。

〔現構成員〕(平成6年3月31日現在)

教授 竹田 俊男

助教授 細川 昌則

講師 樋口 京一

## 第2項 生体防御学部門

昭和63(1988)年4月の研究所改組に伴い、呼吸器の感染症および防御機構についての研究を行う、感染症等による肺の炎症の免疫学的研究を行うことを研究目的として設置された部門である。

### 1. 感染・炎症学分野

昭和63年4月の研究所改組に伴い、主として呼吸器の感染症およびその成立機序とその治療(化学療法など)についての研究を行うことを研究課題として設置された臨床研究分野である。歴史的変遷は以下のである。

- a 結核の化学的治療法研究部門・化学療法部門(昭和16年3月26日～38年3月31日)、内科学第1部門(昭和38年4月1日～63年4月7日)

京都大学結核研究所の設置と同時に発足した5研究部門の1つとして、「結核ノ化学的治療法研究」(昭和38<1963>年4月1日から「内科学第1部門」と改称)を目的とする部門(助教授内藤益一担当、昭和29年教授に昇任)が開設さ

れた。この部門は、研究所附属病院の第1内科を臨床の場として、臨床細菌学的研究を基礎とした結核・非定型抗酸菌症をはじめとする呼吸器感染症を中心とした臨床研究を行ってきた。

内藤益一教授のもとの主要な初期研究課題は、肺結核の感染・発症、進展様態の解明であり、内藤の著書『肺結核の進展と病型』（昭和24年、永井書店刊）と第21回日本結核病学会総会特別講演「肺結核の病期と病型との関連性について」（昭和18年）に研究成果がまとめられている。当時内因性再感染説が一世を風靡していた中で、外因性再感染の無視し得ない頻度を指摘し強調した業績である。

これに続く内科学第1部門の業績で特筆に値するのは、結核化学療法の基礎的・臨床的研究である。結核患者のほとんどがなすすべもなく不幸な転帰をとっていた状況から、臨床的に有効な薬剤が次々と導入されてきた時期に当たり、結核の化学療法の研究は「臨床効果検定」の時代に入り、①試験管内実験における制菌・殺菌効果の比較検討、②実験動物を用いた生体内での治療効果の解析、③臨床治験による治療術式の比較検討を介しての標準治療術式の確立、などが緊急の課題であった。試験管内殺菌力を評価するため、新たに、シリコン被覆スライド培養法(Silicone coated Slide Culture Method) (“Am Rev Respir Dis” 85 : 392, 1962, “Am Rev Respir Dis” 91 : 758, 1965)が開発された。そのほか、生体内での薬剤効果検定に使用する実験動物モデルの開発についても多くの業績が見られ、家兎・モルモット前眼部結核症の応用、また、現在でも繁用されているマウス実験結核モデルの確立に至っている。

1960年代半ばには初回肺結核の標準治療術式としてストレプトマイシン・パス・ヒドラジドの3剤併用方式が確立されたが、この標準治療術式で治療失敗の要因となる耐性菌感染、副作用、持続排菌例を対象として、治療失敗例を極力減少させる目的から、治療術式の強化、再発耐性菌排出例に対する再治療術式の確立に全力が注がれた。再治療術式としてのカナマイシン・サイクロセリン・エチオナマイド3剤併用の有用性の確立とその後導入され

たエタンブトールの使用方式の研究が主たる業績である。初回耐性頻度の経時的検討も多数例で行われている。

内藤の退官とともに、内科学第1部門は昭和45(1970)年9月より前川暢夫教授の主宰するところとなった。この期間の主な研究課題は、①新しく導入された抗結核薬リファンピシンを含んだ結核化学療法術式の検討、②当時からしだいに注目されだした結核菌以外の種々な抗酸菌を原因菌とする非定型抗酸菌症の研究、③呼吸器疾患構造の変貌の結果、重要性を増してきた結核以外の呼吸器感染症の化学療法の研究、④肺癌、喘息など非結核性疾患の診断・治療の研究があげられる。

リファンピシンは、当初ストレプトマイシン・ヒドラジド・パス3剤併用の結果、種々な原因により治癒せしめ得なかった再治療例を対象に使用されたが、初回治療に対しても、ストレプトマイシン(またはエタンブトール)・ヒドラジドなどとの3剤併用で卓効が認められた。

非定型抗酸菌症については、この期間に本格的な研究が開始されている。臨床細菌学的同定法の確立、臨床病態の研究、非定型抗酸菌症の中でも、難治で治療術式の確立されていないMAC(*Mycobacterium avium* complex)感染症についての現有抗菌薬の試験管内活性の評価、MAC感染症の実験動物感染モデルの確立(“Eur J Respir Dis” 65:402,1984,“Am Rev Respir Dis” 129:453,1984)とこれを用いた in vivo(生体内)での治療法の検討が主たる業績である。

その他の感染症の領域では、気管支拡張症の成因、またその発症・進展について研究が続けられた。昭和40年代から加速度的に非結核性疾患の重要性が増してきた時期に当たって、呼吸器感染症の変貌も顕著であり、相次ぐ抗菌薬の開発に応じて、呼吸器専門施設として新薬の治験にも積極的な関与が要請され、共同研究の業績も多い。

昭和59(1984)年4月、前川の停年退官の後、久世文幸教授が就任した。就任後数年間の本分野の主な研究主題は、①MAC実験感染モデルを使用して、MAC感染症の現有薬剤での最も有効な治療術式の検索を行うこと、②

MAC 実験感染モデルでの肺洗浄細胞の表面抗原の変化などを観察して肺内の各種炎症細胞の動態を解析し、その手技を他の呼吸器実験感染症の病態解明にも応用するというものであった。①については、尾静脈感染、腹腔感染、吸入感染の3様式で当感染モデルの有用性をさらに確認し(『結核』63:111、1988年)、多数の治療術式の検討から、MAC 感染症に対しては多剤の併用効果が実証された。しかし、現有の薬剤による治療効果は MAC 感染症に対してはなお極めて不十分で、新しい薬剤の開発が是非とも必要であることを確認指摘した。②については、マウス全肺洗浄の手技を確立し(『日本胸部疾患学会雑誌』23:1105、1985年)、現在多くの実験感染症における病態解明に役立っている。

b 感染・炎症学分野(昭和63年4月8日～)

昭和63(1988)年4月には、研究所の全面改組により内科学第1部門は、感染・炎症学分野として発足することになった。従来からの研究課題である結核、非定型抗酸菌症の研究の更なる発展を図り、疾患構造の変貌とともに、多くの問題点が生じてきた抗酸菌感染症以外の難治性呼吸器感染症を広く視野に入れて、肺の炎症という広い観点から病態・治療の研究に取り組むという分野構想である。したがって、本分野の研究は寄生体の毒力と特異感染免疫を含む宿主の感染防御能との相互関係の研究から、感染症の発症・進展病態の解明、さらに究極には治療方式の改善を目指すものとなった。

研究課題は、疾患の場とそれに応じた感染防御機序から、①粘液線毛輸送系が大きくかわる中枢気道粘膜の感染・炎症病態、②小・細気管支における感染病態、③肺泡領域の炎症・免疫担当細胞が大きくかわる感染性肉芽腫の病態の研究と、④ MAC 感染症の新しい治療法の研究という当面4つの方向で進むことになった。

中枢気道粘膜の病態については、カルタゲナー症候群、慢性気道感染症などを対象とし、気道線毛運動のオシログラフでの計測、線毛の超微形態学的観察、線毛細胞の傷害度の測定などを用いて、緑膿菌ならびに感染巣に集簇する人好中球のエラスターゼが共に強い気道傷害性を示すことを明らかにし

た(“Am J Respir Cell Mol Biol” 4:26, 1991)。この研究は、現在アスペルギルス(*Aspergillus fumigatus*)の強い気道傷害性の確認につながり、本真菌の産生する気道傷害物質の同定の努力が実を結びつつある。

慢性気道感染症は、その発症機序について多くの検討課題があるが、人病変に近い実験動物感染モデルの作成も緊急課題の1つである。本分野では、緑膿菌を封入した寒天ビーズをマウス気道に注入感染させることによって、慢性病態の経時的観察が可能なモデル作成に成功し、ベージュ(*beige*)マウスを用いて、本菌の感染持続における好中球の産生する蛋白分解酵素の役割が解明された(“Exp Lung Res” 20:351, 1994)。また、本感染症の治療に有効なエリスロマイシンの作用機序解明にもこのモデルが有用性を発揮している(“J Antimicrob Chemother” 33:765, 1994)。なお、「寒天ビーズ法」はアスペルギルスの慢性呼吸器感染モデルにも応用され、詳細な病態解明に進んでいる。

感染性肉芽腫の研究では非定型抗酸菌症の中で本邦で最も罹患頻度の高いMAC(*Mycobacterium avium* complex)症について、その生体内の防御機序はなお不明であり、肺胞マクロファージ内でのMACの制菌・殺菌機序について、各種免疫担当細胞の産生する多くのサイトカインの影響も含めた研究成果(“Clin Exp Immunol” 98:169, 1994)がある。肺MAC感染症病態の研究では、いわゆる「一次型肺MAC感染症」の病態が、CTなどの経時的な画像解析によってその進展様式が明らかにされた(『結核』68:57、1993年)。抗酸菌の研究では、分子生物学的手法を応用した迅速診断法の確立に向けての研究が進んでいる。

MAC感染症の治療の研究については、この数年間リファマイシンの新誘導体であるベンゾキシノリファマイシン(*benzoxazinorifamycins*)、特にKRM-1648の抗酸菌感染症治療薬としての有用性の検討が進んでいる。実験段階では、*in vitro*(試験管内)、*in vivo*(生体内)共にリファンピシンの効果をはるかに凌駕することが本分野で確認され(『結核』65:805、1990年、66:7、1991年)、わが国の他施設での実験追試を経て、現在米国の研究者との共

同研究の段階に入っており、近い将来臨床治験の段階に進む可能性が大きい。本薬剤の結核菌についての優秀な抗菌力もさることながら、MAC に対しての従来にない有効性は、MAC に対して最近有用性が認められているクラリスロマイシンとともに、これらの薬剤の併用療法に大きな期待が寄せられている。

以上の研究主題のほかに、モルモット気管支喘息モデルを用いた気道炎症動態の研究、さらに基礎的な研究として、肺感染症に伴う組織障害の自己制御機序の解析が続けられている(“Am J Respir Cell Mol Biol” 8:500,1993)。

感染症領域の中で、呼吸器感染症は罹患数も多く、原因菌も多様である。易感染宿主、特に免疫不全宿主では多彩な病態を示し、難治の疾患が極めて多い。これらの感染症の制圧には、寄生体と薬剤の相互関係の解析に加え、宿主の状況によりとり得る多くの条件下での感染炎症動態の解析が必須であり、本研究分野はこれら困難な研究課題にこれからも取り組みたいと考えている。

〔現構成員〕(平成6年3月31日現在)

教授 久世 文幸

講師 網谷 良一

助手 新実 彰男

## 2. 免疫学分野

昭和63(1988)年4月の研究所改組に伴い、胸腺におけるT細胞の生成の機構および自己トレランスの機構を中心に研究を行う、遺伝子治療の基礎研究も行うことを研究課題として設置された基礎研究分野である。歴史的変遷は以下のようなものである。

- a 結核の細菌ならびに社会的衛生学的研究部門・細菌血清学部門(昭和16年3月27日～42年3月31日)

昭和16(1941)年3月の結核研究所発足時に、結核の細菌ならびに社会衛生学的研究部門が設立され、医学部助教授植田三郎が教授に任ぜられた。植田

教授退官(昭和42<1967>年3月31日)時の教官は、植田のほか、助教授上坂一郎、助手白石正雄、大岩弘治であった。

結核研究所開設から植田退官までの二十数年間の主な研究は、結核菌および類縁微生物の発育様式を、その形態や染色性に基づいて解明しようということであった。らい菌の培養には、大岩助手を含めて多くの努力が払われた。助教授時代の上坂は、ノカルディアや放射菌に関して、栄養要求性等を基準に新しい分類法を試みた。また、カンジダやクリプトコッカスなど酵母類の分類の研究も始めていた。これらの研究が、昭和42年の教授就任以降の日和見感染や、さらに感染と免疫の研究へ進む素地となった。

**b 細菌血清学部門(昭和42年6月1日～63年4月7日)**

上坂の教授就任(昭和42<1967>年5月1日)に伴って白石は転出し、大岩が助教授に昇任した。同年、桂義元が助手に、さらに昭和43年には竹尾漢治が助手に任ぜられた。大岩は昭和50(1975)年死去、助教授は欠員となる。上坂の退官(昭和52年4月1日)に伴って桂が教授に就任した(昭和52年7月1日)。昭和53年、竹尾は転出し、細野正道が助教授に、喜納辰夫が助手に任ぜられた。昭和55(1980)年には、西川伸一が助手になっている。西川はドイツへ留学中の昭和59年には感染免疫動物実験施設の助教授に昇任した。昭和56年、喜納が講師に昇任するとともに藤本真慈が助手に就任し、さらに西川が熊本大学教授として転出後、鐔田武志助手が就任した。昭和63(1988)年鐔田はドイツへ留学、その休職期間勅使河原計介が助手として就任した。

上坂は教授就任後、小林博とともにカンジダおよびクリプトコッカスの病原性に関する研究を行い、通常は病原性を示さないこれらの微生物が、大腸菌との共感染によって強い病原性を示すことを明らかにした。竹尾はカンジダ、クリプトコッカスの電子顕微鏡による形態学的研究によって上坂の仕事を助けた。上坂は、桂にはカンジダ症の免疫学的側面の研究と、結核に関連する免疫反応の基礎研究を行うことを望んだ。カンジダ症の方は抗体活性を測定する新しい方法を開発し、血清学的診断に寄与した。一方、免疫反応の研究は、その後の細菌血清学部門、免疫学分野の発展の基礎となった。



結核免疫においてはDTH(delayed-type hypersensitivity、遅延型過敏症)が重要であることが明らかにされていた。1968年にはミラー(Miller)らによってT細胞が発見された。この時の発見は抗体産生の補助を行う(ヘルパー)細胞としてのT細胞であるが、その後間もなくDTHもT細胞によって媒介される反応であることが明らかにされた。ヘルパー活性とDTHは同一のT細胞が示す異なる活性なのか、異なる活性を持つ2種類の細胞による反応なのかという問題の中に、免疫学研究の次の発展が秘められていると考えられた。桂らは、精製蛋白抗原を用いた詳しい実験によって、DTHとヘルパー活性は別々の細胞によって担われているにもかかわらず、起源を同じくする可能性を示した。この仕事は、今ではDTH/ヘルパーに関する古典としての評価を受けている。西川と当時医学部学生であった湊長博もこの仕事に協力している。

その後、この研究は喜納らに引き継がれ、ヘルパーT細胞とDTH媒介T細胞をクローンとして分離するところまで仕事が進められた。しかし、国内外で認められるところとならず、仕事の継続を断念した。3年以上も後に、モスマン(Mossman、米)らによって同様の発表がなされ、この分野はたちまち免疫学の中心課題の1つとなっていった。あと1つ、上坂教授時代になされた免疫学の仕事として、T細胞のトレランス(自己分子に対する非反応性)の研究がある。昭和46(1971)年にワイグル(Weigle)によってヘルパーT細胞のトレランスはT細胞生成の場すなわち胸腺中で起こることが示されたが、桂らは胸腺中のみならず末梢(脾臓)中でも起こることを明らかにした(昭和47年)。

### c 免疫学分野(昭和63年4月8日～)

昭和63(1988)年4月の改組により、細菌血清学部門は生体防御学部門の中の免疫学分野ということになった。この改組により、免疫学分野に留まることができたのは桂、細野、勅使河原の3名であり、喜納は細胞調節学部門分子病理学分野助教授として、藤本は生体調節再建学部門補助臓器学分野助手として転出した。藤本は、平成5(1993)年勅使河原の放射線生物研究センタ

一への転出に伴って免疫学分野助手に復帰している。なお、鰐田は帰国後医学部(医化学第1講座)助手となり、続いて助教授に昇任し、西川は平成5年に医学部(分子遺伝学講座)教授に就任している。当研究所で教官にはなっていないが、学生時代から研修医の時期に細菌血清学部門で研究を行った湊も医学部(感染免疫学講座)の教授に、また大学院における研究を免疫学分野で行った岩井一宏は湊の下の手先に就任している。

以上、教官として在籍した者を中心に記載したが、ほかにも多くの研究者がそれぞれ1年から数年間在籍し、むしろこれらの人たちの働きによって細菌血清学部門と免疫学分野の研究が維持され発展してきたと言っても過言ではない。主な仕事とそれに関与した人については以下に言及する。また、技官山岸悦子(在任昭和17～51年)と高沖悠子(在任昭和46年～)は研究室の運営等に特筆すべき貢献をしている。分子病理学分野助教授の喜納辰夫は、実験スペースの都合で本分野に同居しており、現在も研究面で協力関係にある。

現在、本分野は、T細胞生成の機構に関する研究を主要なテーマとしている。T細胞とは、主に胸腺で作られるリンパ球で、ウイルスや結核菌に対する免疫、さらに抗体産生の調節など免疫反応において中枢的な役割を担っている細胞である。このT細胞がどのようにして作られるかということを中心に仕事を進めるとともに、これに密接に関連する仕事としてT細胞トレランスの成立機構と血液系細胞の遺伝子治療の基礎に関する研究を進めている。以下に、これらの仕事について略記する。

### (1) T細胞を作り出す前駆細胞の定量

T細胞の生成は胸腺に強く依存しており、現在でも胸腺という臓器を離れてT細胞の分化増殖を誘導することはほとんどできない。当分野で開発されたi.t.法(細胞を胸腺内へ直接移入する方法)によって、造血能の如何にかかわらず任意の細胞群のT細胞への分化能を検定することが可能となり、骨髓や胎仔胸腺のみならず脾臓や胸腺中のT前駆細胞の性質を明らかにし、定量を行うことができた。この研究によって、造血幹細胞から胸腺中の前駆細胞を経て成熟T細胞へ至る道筋を、定量的に追跡することが可能となり、この仕

事はT細胞分化の研究において画期的なものの1つとして評価された。

(2) T前駆細胞の性質に関する研究

試験管内でT細胞分化の研究を行うことのできるほとんど唯一の方法として、FTOC(fetal thymus organ culture、マウス胎仔胸腺臓器培養)法がオーエン(Owen、英)によって開発されていた。このFTOCへ任意の細胞を希望する数だけ移入する方法(micro i.t.法)が、日本たばこ(JT)医薬研(改組されて現在は医薬総合研究所)より研修員として参加していた渡部良広の努力によって開発された。micro i.t.法は、T前駆細胞の性質の解明とともに、後述するトレランスの研究にも威力を発揮する。この方法を用いて、行徳淳一郎(研究生)は、胸腺の中に従来知られていなかった非常に未分化でいまだ多能性を保有している可能性のある前駆細胞の存在を確認した。

その後、micro i.t.法よりはるかに簡便なHOS(高酸素下)培養法が、渡部によって考案され、T前駆細胞の性質をより詳細に解析できるようになった。HOS培養は熟練を要する部分がほとんどないので、国内外で普及し始めている。渡部とわれわれは、胎仔肝臓中のT前駆細胞は、骨髄幹細胞とはまったく異なり、上述の成獣胸腺中の最も未分化な前駆細胞よりも分化が進んだ段階にあることを見出している。この発見を契機として、T細胞分化の研究は、細胞レベルから分子レベルの研究へと進み始めることになった。

(3) 胸腺ストローマ細胞の機能

T細胞分化における胸腺ストローマ細胞の作用に関する研究は、HOS培養系へmAB(モノクローナル抗体)を加えて分化増殖を阻止するという研究方法によって行っている。この研究によって、胸腺上皮細胞、線維芽細胞、マクロファージ、細胞外マトリックスなどとの相互作用が明らかにされつつある。この研究には当分野の全員が何らかの関与をしているが、特に新しいmABの作成に関しては分子病理学助教授の喜納の貢献が大きい。

(4) T細胞トレランスの機構

トレランスは当分野における主要な研究テーマの1つであり、細野、大学院生松田修、大学院生饗場祐一ら数名が関与している。先述のmicro i.t.法

を用いて樹状細胞がかかわっていることを明確に示した(松田)。その後、樹状細胞が抗原刺激以外の第2シグナルを与えることを明らかにした(饗場)。

#### (5) 遺伝子治療の基礎研究

遺伝子治療といっても現今では幅広い疾患が対象とされつつあるが、当分野で研究しているのは血液系細胞の疾患に限っている。T細胞分化の研究とはかけ離れているようであるが、造血幹細胞への遺伝子導入はT細胞分化の研究にとって重要な手段の1つであり、当分野では早くから方法の確立に着手していた。血液系の遺伝子治療においては、特定の遺伝子を、多能造血幹細胞へ効率よく導入することが基本であり、安全性が高く、しかも導入遺伝子の発現レベルをコントロールできることが望ましい。当分野では効率と安全性において見るべき成果が得られている。この仕事は、大学院生ゲルメラート(Wilfred Germeraad)と大学院生浅見則夫が主に行っている。

〔現構成員〕(平成6年3月31日現在)

教授 桂 義元

助教授 細野 正道

助手 藤本 真慈

### 3. 臨床免疫学分野

昭和63(1988)年4月の研究所改組に伴って、間質性肺疾患(サルコイドーシス、特発性肺線維症)の原因・病態について主として免疫学的立場からの研究を行うとともに治療法としての肺移植に関連した免疫学的研究を行うことを研究課題として設置された臨床研究分野である。昭和64年1月内科学第2部門泉孝英助教授が教授に就任、平成3(1991)年4月泉は環境呼吸器病学教授に転出。同年11月、助手長井苑子が助教授に昇格、臨床免疫学分野を主宰している。臨床免疫学分野は、サルコイドーシス外来(昭和42年開設)、肺線維症外来(昭和50年開設)の活動を通じて、それぞれ、約800、約200(病理組織確定診断数)と、1診療単位としては、わが国第1位ということだけでなく、世界的にも有数の症例を管理するに至っている。そして、これらの間質性肺

疾患を主たる対象とした診断・管理・治療の臨床活動とともに、病態生理学的には慢性炎症性肺疾患と総括されるこれら諸疾患の病因・発症機序の解明に努めている。

(1) 間質性肺疾患に関する臨床活動・臨床研究

① BALF(気管支肺胞洗浄液)所見による肺疾患の鑑別診断法の開発

研究成果は、1985年6月、アスペン(米)で開催された第28回Aspen Lung Conference(Izumi)、1993年6月、ウメオ(スウェーデン)で開催された第4回International Conference on Brochochoalveolar Lavageのシンポジウム(Nagai, S.)において、招待講演を行ったほか、内外の学術雑誌に公表した。

② サルコイドーシスにおけるステロイド薬治療の是非に関する臨床研究

10年以上の経過を追跡した289例の成績から、ステロイド薬投与は長期の観点からは有効といえないとの結論を得た。研究成果は、1992年5月、マイアミビーチ(米)で開催されたAmerican Thoracic Society 1992 International Conferenceにおいて招待講演(Izumi)として報告を行った。

③ 特発性肺線維症の病像に関する臨床研究

日本人における特発性肺線維症の病像に関する最初の臨床集計報告を第29回日本胸部疾患学会特別講演(泉、平成元年4月)として行った。

現在取り組んでいる最重要な臨床研究課題は、これまでの間質性肺疾患に関する臨床経験を生かしての肺移植を行うべき病期・時期に関する検討である。

(2) 間質性肺疾患の病態生理学的研究

正常肺および病的肺に由来する気管支肺胞洗浄液細胞、生検肺、剖検肺らを検討材料として、間質性肺疾患における炎症像・線維化像の解明、病態の研究を、以下のような観点から進めている。

① 肺の慢性炎症におけるIL-1、IL-1抑制因子の関与、また、IL-1抑制因子の精製と性状に関する検討

## 第17章 胸部疾患研究所

- ② 肺線維症肺の病理形態学的検討、線維症肺に由来する線維芽細胞を用いた肺線維化の機序に関する細胞学的検討
- ③ 肺の炎症細胞・構成細胞を用いたステロイド薬の作用機序に関する免疫薬理学的検討

研究成果は、“Chest” 94 : 694, 1988 (Nagai, S. 他)、“Chest” 95 : 383, 1989 (Takeuchi, M., Nagai, S. 他)、“Chest” 99 : 674, 1991 (Nagai, S. 他)、“Chest” 102 : 832, 1992 (Mio, T., Nagai, S. 他) など内外の学術雑誌に公表されている。

### (3) 学会活動・国際交流

研究成果は、American Thoracic Society、European Respiratory Society、日本内科学会、日本胸部疾患学会の年次学会などにおいて発表してきた。国際的研究集会としては、International Congress on Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (特発性器質化肺炎をめぐる国際会議、平成2年11月)、Ⅺ World Congress on Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (第12回世界サルコイドーシス会議、平成3年9月)を京都で主催した。

国際交流としては、平成4(1992)年においてドイツから2名の研究者が、平成5(1993)年にはスウェーデンから3名の研究者が滞在、肺のII型上皮細胞、あるいはサルコイドーシスに関する国際的共同研究を行った。なお、長井は、World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders の Member of Executive Committee を務めている。

〔現構成員〕(平成6年3月31日現在)

助教授 長井苑子

助 手 三尾直士(外国出張休職中)、佐竹範夫

## 第3項 生体調節・再建学部門

昭和63年(1988)4月の改組に伴い胸部疾患の外科学的療法、人工臓器、移

植外科学的研究を中心とした研究を行うことを目的として設置された部門である。

### 1. 臨床生理学分野

昭和63年4月の改組に伴い肺生理学についての臨床的研究(肺機能に関する研究、呼吸不全の病態・治療の研究)を研究課題として設置された臨床研究分野である。歴史的には、臨床肺生理学部門(昭和46年4月1日～63年4月7日)・臨床生理学分野(昭和63年4月8日～)の経過を経ている。

#### a 分野設立までの経過

この分野が設置された理由は「呼吸の機能が生命に密着しているため、呼吸器臨床にとって、内科、外科を問わず、常に新しい呼吸生理学の知識や研究が重要な意義を持っているから」であり、その重要性は現在も変わっていない。そして、日本で唯一のこの領域の研究分野が京都大学に設置されたのは、初代の佐川弥之助教授のそれまでの長年にわたる胸部外科領域におけるこの分野の業績が認められた結果であったが、当時の胸部外科の長石忠三教授の尽力に負うところも大きかった。

第2次世界大戦の終戦後、SM(ストレプトマイシン)、INH、PAS(パス)などの抗結核化学療法剤が相次いで導入され、ようやく本格的な結核の治療が可能となってきた。しかし、これらの抗結核剤を用いても、昭和20年代には、肺結核の治療が化学療法のみでは不十分で、外科療法の助けを借りざるを得ない場合が多かった。肺結核に対する外科療法は、胸郭成形術などの虚脱療法から、より根治的な切除療法に移行していったが、まだまだ合併症が多く、術中術後の肺水腫や呼吸不全でしばしば悲惨な結果を招いていた。これが京都大学における肺生理学研究の動機であった。そして、佐川弥之助講師(現：京都大学名誉教授)を中心として、眞鍋貴、近石登、栗林弘栄、楠目博、田中晋、牛島哲、岩下弘一、平野政夫、横山崇、大橋啓吾、岩田明、村井守らが、胸部外科の中で、肺水腫に関する数々の研究を行い、その成果は、昭和32(1957)年10月の第10回日本胸部外科学会の佐川弥之助による特別

講演「肺結核外科における肺水腫の発生病理」にまとめて報告された。その後、この研究領域には、加藤幹夫、田中歳郎、浅井信明、甲斐隆義、安田隆三郎、田苗英次、大岡剛、山本四郎らが参画した。一方、手術の術前評価を厳密にして合併症を予防するために、中村健らは臨床肺機能検査の新しい体系化を行い、著書『肺機能とその検査法』として発行しているが、それらをもとにして、加藤幹夫、久野健志らは手術適応からみた肺機能診断図を作成した。この時作成した指標  $\%VC \times FEV_{1.0}\% (= (VC / \text{predicted } VC) \times (FEV_{1.0} / VC))$  は後に  $FEV_{1.0} / (\text{Predicted } VC)$  と改変され指数と名付けられ大気汚染による公害病の診断や労働能力の指標として広く用いられている。この間、金泰希、土肥圭郎らの筋電図や食道内圧測定による呼吸筋不全の研究、末次勸らのアスピリン喘息の研究、浅井信明らによる肺挫傷による呼吸不全の研究、藤田正憲らによる  $O_2$ -Ar 混合ガス 1 回吸入による肺内不均等分布の研究、山田久和らのクロージングボリュームの研究、折田雄一らの強制呼出時の気管支動態の研究、坪井裕志らの胸郭運動の研究、太田和夫や山口力らの側彎症の病因の研究、安井浩明らの肺癌とインターフェロンの研究など、それぞれ反響の大きい研究が行われた。

### b 分野設立後の経過

昭和46(1971)年4月、臨床肺生理学部門が開設され初代教授として佐川弥之助が任命された。佐川は新部門の研究課題として、呼吸器の機能障害の病態生理および呼吸不全を取り上げ、併せて、その診断、治療および予防法に関する臨床的研究を展開してきた。その後、研究所の改組に伴い、教室名は臨床生理学分野となったが、その方針は次代の久野健志教授にも引き継がれ、一貫して現在まで続いている。そして、その研究を遂行するために、昭和59(1984)年4月11日附属の診療科として理学呼吸器科が認められ、現在、研究所附属病院の30床を用いて臨床研究が行われている。

肺循環に関する生理学的な研究は部門開設後間もなく着任した加藤幹夫助教授(現：高槻赤十字病院院長)に引き継がれ、田苗英次、島田一恵、李勝弘らと協同研究を行い、動脈血酸素分圧を低下させないために、肺の局所の低



酸素性肺血管攣縮がどのような形で関与しているかを明らかにした。また、肺循環に関する臨床的な研究は、肺水腫の診断や予防のために、肺内水分量の臨床的な測定法の開発に向けられ、石部裕一らは日本光電と協同して、熱とナトリウムを用いた肺内水分量の測定法を確立した。一方、山岡新八らは肺循環障害を、右心の方向から検討し、SPECT(放射性同位元素を用いた断層画像)による、右心のタリウム心筋シンチと $^{81}\text{m}$  クリプトンを用いた右心濃度曲線を定量化する方法を開発し、これらを併用することにより、右心の機能障害と右心の形態学的な変化(肥大)を非侵襲的に分離して診断できる検査法を確立した。また、佐藤公彦助教授(現：大津赤十字病院呼吸器科部長)は、肺水腫の研究を、ARDS(成人呼吸緊迫症候群)の研究に発展させていった。そして、佐野求、関川利幸らと協同で、ARDSの原因の1つと考えられるエンドトキシンショックによる漏出性肺水腫の原因に活性酸素やフリーラジカルが関与していることを明らかにし、副腎皮質ホルモン(ステロイド)やビタミンEによる治療が可能であることを示している。また、最近、医員福井基成らは牛の肺間質細胞の培養に成功し、これが低酸素で収縮することを明らかにし、低酸素性肺血管攣縮のメカニズムの1つとして間質細胞が関与していることを示し、この分野の理解に新しい一石を投じている。一方、大井元晴助教授らのグループは、呼吸生理学の中で、まだ、正確なメカニズムがほとんど分かっていない呼吸の調節機序を研究課題として選び、早くから睡眠呼吸障害や過換気症候群の研究に取り組み、平井正志、栗山隆信、陳和夫などの協力を得て、睡眠中の各種モニター(ポリソムノグラフィー)を行い、わが国においても睡眠呼吸障害症例があることや夜間の持続陽圧呼吸が有効であること、肺結核やCOPD(慢性閉塞性肺疾患)などの呼吸器疾患では昼間の動脈血ガス分圧が正常でも夜間に低酸素血症に陥っている場合があり、場合によっては酸素投与が必要であること等を報告して、この分野ではバイオニアとして知られており、東海大学の太田保世教授らとともに睡眠呼吸障害研究会の中心メンバーとして活躍している。そして、経皮で睡眠中の炭酸ガス分圧を測定し、重症の睡眠呼吸障害においては、睡眠中の低換気や無呼吸

が、昼間の酸素分圧の低下(呼吸不全)や炭酸ガス分圧の上昇(換気不全)などをもたらし、呼吸不全の原因となることを示している。最近では、平田博道、大学院生北英夫、同大塚直紀、同野口哲男らが加わり、睡眠呼吸障害の循環系に対する障害を検討するために、睡眠中の血圧の非侵襲的なモニターを開始しており、その間の血中の ANP(心房性ナトリウム利尿因子)や BNP(脳性ナトリウム利尿因子)など、血圧調節に関するポリペプチドの変動を検討するために、医学部第2内科や耳鼻科と共同研究を進めている。

また、このグループでは意識的な呼吸調節の体系を明らかにすべく、陳和夫講師らが中心となって過換気症候群の研究を行っており、意識的な過換気終了後に無意識的な過呼吸が続く場合が多いこと、これらはテレビゲームなどの知的作業で抑制されることなどを報告しており、過換気症候群の治療と関連して興味が持たれている。また、越久仁敬助手は大学院生室繁郎らと除脳猫を用いて神経生理学的に呼吸筋、上気道筋、嚥下筋などへの呼吸中枢からの運動ニューロンの活動を測定し、睡眠呼吸障害の成因や呼吸の外乱に対する対応、咳嗽反射などを研究している。一方、三嶋理晃助教授らのグループでは、呼吸不全の原因としての換気機能障害の研究に取り組んでおり、換気力学検査に新しいアイデアを導入し、肺の力学的な特性をオッシレーション法を改良して測定することにより、気腫性変化、気道病変、線維化などを分離診断する方法を開発してきたが、これを用いて川上賢三助手(現：滋賀成人病センター呼吸器科医長)らは肺水腫や ARDS の診断ができる可能性を、福永隆文、杉浦直治らは気管支喘息の定量的な診断ができることを示している。そして最近では、この検査法を動物実験に応用し、肺の末梢で、種々の刺激に対する肺組織と気道の反応の差を検出することが可能であることを示し、この領域の生理学研究の一方向を示している。また、この分野の研究は肺気腫に向けられ、いくつかの新しく開発された検査法があり、田中瑩子らは RI による換気血流分布検査を、酒井直樹らは CT 画像による肺気腫の定量的な診断法を確立している。そして、医員平井豊博、大学院生田久保康隆らは老化と喫煙と肺気腫の関係を老化マウスを用いて研究している。

教室の総括的な研究課題である呼吸不全の臨床研究に関して、われわれは、厚生省呼吸不全調査研究班の、治療分科会の責任者として幹事を務め、現在の日本における呼吸不全の治療のガイドラインをまとめるべく努力しているが、教室の研究としては、大井元晴助教授らが中心となって研究してきた気管内挿管を伴わない補助呼吸は、大学院生坪井知正、関野一らの参画を得て、関連施設の協力のもとに、日本に鼻マスク陽圧補助呼吸を導入し、その研究の結果、高炭酸ガス血症のため気管切開下で、終日の補助呼吸を必要とする症例が1日数時間の鼻マスク補助呼吸で治療でき、他の時間は機械から離れて生活できることが明らかとなり、換気不全に新しい治療法を導入したとして注目されている。

〔現構成員〕（平成6年3月31日現在）

教授 久野 健志

助教授 大井 元晴

## 2. 胸部外科学分野

昭和63(1988)年4月の改組に伴い胸部疾患の外科療法の研究(根治的切除、肺機能温存術式、再建術式、臓器移植等の新しい術式手術についての研究)を研究課題として設置された臨床研究分野である。歴史的変遷は以下のようである。

### a 結核の手術的治療法研究・外科療法部門・外科学部門(昭和16年3月27日～62年5月1日)

結核研究所は昭和16(1941)年3月に創設され、6月から実務が開始された。外科療法部は結核の手術的治療法研究を目的に設立された。当初は教授の席は設けられず、医学部耳鼻科の長石忠三講師が助教授に昇格して外科療法部を主宰することになった。他の定員は助手1名のみであった。

空洞を有する肺結核患者の平均寿命は4年半で約半数は2年以内に死亡し、10年後には90ないし98%までが死亡するというのが当時の諸統計が示すところで悲惨極まる数字であった。

結核化学療法剤はまだ発見されておらず、結核の治療法といえば安静栄養療法とフォルラニーの人工気胸術とが行われていただけで外科的療法は世界的に見てもまだまだ発達が遅れていた。長石は関東の2、3の施設とほぼ時を同じくして肺結核の外科療法の研究を開始したのである。

当時の医学部第2外科青柳安誠教授は、長石に腹部外科手術の指導をし、肺結核外科の開拓を全面的に長石に任せた。結核研究所の患者を医学部の手術室に連れていき、長石の思うがままに手術をさせたわけである。このようにして肺結核外科の開拓という新たな道を歩み始めたが、当初は、呼吸器疾患専門の内科医も患者も「肺病を切って治すようなことがあるのか」と驚き戸惑うといった有様であったので気苦労が多かったとの長石の述懐である。

戦時中の4年間は、主として一般外科の習得と外科的肺虚脱療法、ことに胸郭成形術、横隔膜神経捻除術、平圧開胸下胸膜癒着剝離術などの修練に費やされた。モナルディーの空洞吸引療法後の遺残空洞を切開して有茎性筋肉弁を充填したのがこの時代におけるただ1つの新たな試みであった。この仕事は当部門における切開排膿療法すなわち、結核性肺空洞切開術の研究の端緒となっている。後に教室が開発した空洞形成術(The Cavernoplasty, Die Kavernenplastik)に発展したものである。空洞を虚脱させるために合成樹脂球を胸膜外に充填する新しい術式を昭和22(1947)年3月に胸膜外合成樹脂球充填術として報告した。これには工学部高分子化学の櫻田一郎教授との学際研究が大いに力を発揮した。しかし、本法は空洞穿孔という合併症を招来させることが判明し、それに対応するため寺松孝助手らが中心となり、空洞開放療法、空洞切開一時的閉鎖術、後の空洞形成術などの研究が成果をあげた。

乾酪巣の切開閉鎖は寺松の療法と命名され世に広まった。昭和29(1954)年からは骨膜外ポリビニールフォルマル充填術も合成樹脂球充填術の欠点を補うものとして開発された。昭和23(1948)年からはペニシリンやストレプトマイシンが使用可能となり肺切除術が行われるようになった。昭和20年代の後半には肺結核の外科療法はほぼ安全に行われるようになったのである。

昭和28(1953)年3月に長石は教授に昇格した。肺癌の基礎的研究や手術療法は昭和26年から開始され長石の退官(昭和46年3月31日)までに原発性肺癌の臨床例は954例に達している。長石は日本胸部外科学会創立に参画し、第8回日本胸部外科学会会長を務めた。さらに第9回日本胸部疾患学会会長、第1回 Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest の会長、第19回国際胸部医学会日本支部会会長、第16回日本肺癌学会会長、第13回 World Congress on Diseases of the Chest の事務総長を務めた。長石は肺結核、肺癌、肺の構造、肺の生理学を研究主題としていたが、そのうちの肺生理学に關係する業績が認められ、昭和46(1971)年4月1日に臨床肺生理学部門が新設され、長石の門下生の1人である佐川弥之助が初代教授に就任した。

### b 胸部外科学部門(昭和42年6月1日～63年4月7日)胸部外科学分野 (昭和63年4月8日～)

昭和42(1967)年6月、研究所の改組に伴い、部門名が外科学部門から胸部外科学部門に変更になった。昭和46年3月長石は停年退官し、名誉教授となった。同年4月に後任として、寺松孝助教授が教授に昇任した。肺癌の外科療法としては縦隔リンパ節転移の正確な診断法としての縦隔鏡検査を率先して行い、厚生省の班会議にてこれを全国に広めた。侵襲の少ない診断法として胸腔鏡検査、胸腔鏡下肺生検を昭和40年前半から全国に先駆けて行った。寺松は第23回日本肺癌学会会長、第36回日本胸部外科学会の会長を務め、さらに自ら創始者となり第1回日本呼吸器外科学会会長を務めた。人工気管の開発をはじめとし医用材料の研究に精力的に取り組み、昭和55(1980)年に京都大学医用高分子研究センターの設立に大いに貢献した。そのセンターの実験外科学部門の教授には寺松の門下生である清水慶彦が教授に、同じく渡部智が助教授に就任した。工学部、医学部、胸部疾患研究所が協力して設立した集学的研究を行うセンターである。寺松は昭和58(1983)年4月から国立療養所兵庫中央病院院長を兼務し、昭和59年1月をもって退官し名誉教授となり、兵庫中央病院長専任となった。昭和59年4月から関西電力病院呼吸器科部長の人見滋樹が教授に就任した。臨床研究テーマとしては肺癌をはじめと

## 第17章 胸部疾患研究所

する胸部悪性腫瘍の外科療法、胸郭変形の形成術、呼吸不全を伴う嚢胞性疾患に対する外科療法や補助呼吸器の作製、重症筋無力症に対する外科療法、膿胸をはじめとする感染性疾患に対する外科療法などがあげられる。進行肺癌の根治性を高めるために上大静脈、大動脈、右心房、左心房、肺動脈本幹などへ浸潤した症例に対する人工心肺を用いた切除を医学部心臓血管外科の協力のもとに積極的に行っている。肺尖部肺癌、胸椎浸潤肺癌に対しても切除断端に癌遺残のないところまで拡大手術を行い、これには医学部整形外科の協力を得ている。一方、肺機能を温存させるために、気管・気管支形成術や肺動脈形成術を行い、切除範囲を縮小し、かつ根治性を高める術式を行っている。

昭和60(1985)年までの肺癌手術499例の5年生存率36%に対し、それ以降の5年間の肺癌手術346例の5年生存率は54%と向上している。

肺嚢胞を含む呼吸不全患者に対して、嚢胞を切除したり、横隔膜の運動機能を改善させる術式により著明な呼吸機能改善が得られることを証明している。

胸郭変形に対しては漏斗胸、鳩胸、ポーランド症候群(片側性の中肋骨短縮と罹患指間の皮膚性合指<短合指>と同側の太胸筋欠損を合併する複合奇形症候群)に対する手術や放射線潰瘍による胸壁瘻の形成外科的修復を行っている。後2者には医学部形成外科の協力を得ている。

転移性肺癌に対しても、積極的に転移巣除去術を行い、その145例の5年生存率は35%と良好である。医学部からの依頼による出張手術も多く、第1外科、第2外科、整形外科、泌尿器科などと共同手術を行っている。

肺癌の術後化学療法に関しては西日本の主要施設30施設との共同研究の事務局を10年来引き受けている。平成5(1993)年度からはこれが全国規模の研究班へと発展した。

気道狭窄に対するレーザー治療も最近の数年間で83例行い、さらに、今後は早期肺門型肺癌に対する根治手術としても期待される分野である。

胸部外科手術後の横隔神経麻痺は呼吸機能の損失を惹起し、重大な合併症

を引き起こす。そこで横隔神経の再建術式を研究し、神経移植術や神経移行術を検討中である。

人見は、第7回日本気管支学会会長、第6回世界気管支学会副会長、第9回日本胸腺研究会会長、第11回日本呼吸器外科学会会長を務めている。また世界気管支学会の Board of Regents、アメリカ胸部疾患学会の Governor、Chest (Official Journal of the American College of Chest Physicians) の Foreign Editor を務めている。

当分野の発足以来の入局者は334名で、積極的に呼吸器外科を行っている関連病院は30施設ある。その他2、3年以内に呼吸器外科を新設してほしいとの依頼が500床以上の病院からいくつか寄せられており教室の前途は洋々たるものがある。

この間の学術論文の業績をあげると著書139冊、論文1,789編になる。当分野からのこの10年間の海外長期留学に関してはモントリオール大学、シアトルワシントン大学、セントルイスワシントン大学、ユタ大学研究所、ハーバード大学、メイヨークリニック、ドイツのエッセン大学に、12名が留学しており、これらの大学と共同研究を行っている。その他この10年間で世界各国から32名の研究者を受け入れている。

以上述べたとおり、昭和16(1941)年の創立以来約20年間は当時の亡国病であった肺結核に対する外科療法の確立を長石教授を中心に行い完成させた。次の20年間は肺癌をはじめとする呼吸器悪性腫瘍の外科療法、胸郭変形、気腫性肺疾患に対する外科療法、人工臓器の研究を寺松教授を中心に行い、胸部外科学の発展に寄与した。最近の10年間は一層専門化した呼吸器外科学の基礎的ならびに臨床的研究の日本の中核的施設となっている。

〔現構成員〕(平成6年3月31日現在)

教授	人見	滋樹
講師	乾	健二
助手	池	修

### 3. 補助臓器学分野(昭和64年1月1日～)

昭和63(1988)年4月の改組に伴い、胸部に関連した人工臓器の開発研究を目的として設置された基礎研究分野である。

当研究所の生体調節・再建学部門は胸部疾患の外科的療法・人工臓器・移植外科学的研究を中心とした研究を行う目的で、昭和63年4月の研究所の改組によって設立されたものである。以来、このうちの補助臓器学分野は、胸部に関連した人工臓器の開発と、呼吸不全に対する人工肺の開発や、不可逆性末期呼吸不全に対する肺移植の研究を行っている。若い研究分野であるからという観点から教授会は当分野の教授を助教授人事として昭和64年1月1日に田村康一助教授を発令した。開胸術や開心術後の胸膜や心膜の癒着を防止する癒着防止膜の研究、陰圧式携帯人工呼吸器の開発、合成高分子を用いた人工血管の研究、徐放性薬剤の基礎的ならびに臨床的研究を行い、科学研究費も支給されている。これらの研究は京都大学医用高分子研究センター(現：京都大学生体医療工学研究センター)の実験外科学分野(現：生理系人工臓器学領域)清水慶彦教授や生体材料学分野篠義人教授との共同研究である。平成3(1991)年6月田村助教授の転出に伴い、平成4年5月1日から和田洋巳助教授が就任した。漏斗胸、鳩胸やポーランド症候群などの胸郭変形の矯正術式として医用高分子研究センターで開発された生体内吸収性材料を用いた新術式を行い良好な臨床成績を得ている。さらに同上センターの医用システム工学の堤定美助教授が開発した3次元計測器を胸部外科に応用し胸郭変形矯正術や胸郭運動の研究に業績をあげている。術中に生じる合併症の1つである肺瘻を、同上センターで開発された生体内吸収性布を利用して閉鎖する術式を開発し、呼吸器外科の安全性を高めるのに寄与している。また、前述の徐放性薬剤の研究もアドレアマイシンやシスプラチンなどの抗癌剤にまで応用しこれを用いた癌治療を行っている。当分野は胸部外科分野と共同で、不可逆性末期呼吸不全患者の唯一の治療法である肺移植の臨床応用に向け、研究とネットワークづくりに努力している。以下に肺移植に関する研究



を項目別に述べる。

(1) 肺移植外科的手技の確立

当分野では犬を用いた片肺移植実験を過去10年間に500例以上行い、外科的手技上のあらゆる問題点を解決した。

(2) 温阻血時間の限界の決定

虚血状態にされた肺がドナー肺として使用され得る室温保存時間については文献的に定説がなかったので、当分野でこれを検討し、これが2時間30分であることを明らかにした。

(3) 気管支吻合部血流

肺移植の臨床では気管支吻合部の縫合不全が最大の問題点であるが、その最たる原因が吻合部への血流減少であることをレーザードップラー血流計を用いて明らかにし、さらにその血流が移植肺側からの逆流性のものであることを証明した。この研究によりそれまで気管で吻合を行っていた両側肺移植を、片肺ずつの同時移植にする術式が世界的に広まり、両側肺移植の臨床成績の向上を見た。また、片肺移植でもドナー肺の気管支を極力短くして、肺からの血流を得やすくする術式が世界的に行われるようになり、臨床成績の飛躍的向上に貢献した。

(4) ステロイド投与が禁忌でないことの証明

肺移植後のステロイド使用は創傷治癒を遅延させるとして禁忌とされていたが、当分野の実験成績でこれを否定し、ステロイド依存性のレシピエントも移植の対象となった。

(5) 肺移植直後の再還流障害の原因と予防

再還流障害の原因を循環面から研究し  $\text{PGE}_1$ 、 $\text{I}_2$  投与がこれを防止すること、および ADF (adult T-cell leukemia driven factor) のスカベンジャー作用に期待が持てることを証明した。

(6) 免疫抑制剤 FK506の研究

わが国で開発された FK506 の肺移植への応用を動物実験で試み世界で最初に至適投与量を設定し、世界の各地で追試され、臨床に应用されるように

なった。サイクロスポリンとの併用投与方法や、FK506の短期大量投与による長期免疫抑制効果も発見し報告している。

(7) 拒絶反応の早期診断の研究

拒絶反応の早期の段階から ADF 陽性細胞が肺組織や気管支洗浄液中に見出されることを発見し、拒絶反応の早期診断の可能性を示した。

(8) 肺保存液 ET-KYOTO の開発

寒冷・乾燥・高温に対して安定な二糖類トレハロースに着目し、これを含む細胞外組成液を用いると20時間の肺保存が可能であることを示した。フランス、カナダ、米国での臨床応用も近いところまできている。

(9) 大量放射線照射による抗原性除去気管の開発

ドナー気管に1,000GYの大量放射線を照射すると抗原性を失い、しかも軟骨の支持力は残ることを見出した。この気管を移植すると免疫抑制剤をまったく必要とせず、移植気管は生着する。気管癌に対する気管移植が臨床的にも可能な段階となった。

上記の業績は英文論文40編として報告している。当分野からの肺移植に関する海外長期留学としてはトロント大学、セントルイスワシントン大学、ハノーバー大学、フランスツールース大学等に9名があり、これらの大学および韓国延世大学と共同研究を行っている。当研究所の胸部外科分野との協力により肺移植の臨床応用の実現に邁進している。

〔現構成員〕（平成6年3月31日現在）

助教授 和田 洋巳

## 第4項 細胞調節学部門

昭和63(1988)年4月の研究所改組に伴い、胸部疾患を細胞レベルでの研究および主として腫瘍の研究を行うことを研究目的として設置された部門である。

### 1. 分子病理学分野(昭和63年4月8日～)

昭和63(1988)年4月の研究所改組に伴い各種胸部疾患の病因、病態発生機序解明のため、従来からの組織・細胞レベルの研究に加えて分子レベル、すなわち分子生物学、分子遺伝学などの知識と方法論を用いて研究を行い、より本質的な疾病の病因・病態の解明に当たることを目的として設置された基礎研究分野である。

教授・助教授のみから構成されて、改組前の病理学部門と細菌血清学部門から1名ずつが参加して発足したが、研究施設の新設はなく、現在も各々が元の研究室で研究を行わざるを得ない状態であり、また研究補佐員などの人員もない状態が続いている。施設整備・人員の整備には、さらに大きな今後の努力が必要と考えられる。

研究の内容としては、2つの異なったテーマでの研究が進められているが、肺の表面活性物質のアポ蛋白に関する生化学的・超微形態学的研究と骨髓造血細胞の分化に関する細胞生物学的研究である。肺表面活性物質は、肺がガス交換を行うために常に安定して開いた状態にあるためには不可欠の物質で、ヒトをはじめすべての哺乳動物で極めて類似した構成を持っており、特に、新生児期には生命維持に欠くことのできない物質であるが、成人ではこれ自身の異常が疾患の基礎になることは明らかにされていない。この物質を構成するのは蛋白と脂質であり、現在まで当分野では主にその活性発現と微細構造に関する研究を行ってきた。ごく最近になって、蛋白部分が肺の脂質代謝の制御、あるいは感染防御に重要な役割を演じる可能性のあることが明らかにされ、新たな展開の期待できる領域と考えられる。現在までに、①肺に特異的な管状ミエリン構造の形成機序の解析、②疎水性肺表面活性物質アポ蛋白に対するモノクローナル抗体による実験的新生児呼吸不全の作成、③肺表面活性物質アポ蛋白 SP-A と SP-B 阻害後の表面活性など、特に蛋白成分の役割に関する研究で、表面活性の発現さらには脂質形態の修飾においても特異的アポ蛋白が基本的に重要な役割を演じていることを明らかにし

た。今後はこれらの現象の機序の解明とともに、その他のアポ蛋白 SP-Cの機能の解明、アポ蛋白間の相互作用、アポ蛋白と肺II型上皮細胞あるいはマクロファージとの相互作用による肺内代謝の調節機構の解明に研究を進めたいと考えている。ことに、成人で肺内に大量の肺表面活性物質様の組成を持った不溶物が沈着してくる肺胞蛋白症という疾患の病態の研究から、新しい代謝に関する知見が得られると思われ、研究所内の臨床分野の協力を得てアポ蛋白の面からの究明を試みている。生理学的な解析には国外・国内の他施設との共同研究でいくつかの重要な成果を得ている。

また、もう1つの研究テーマである造血系細胞の分化機序の研究では、骨髓幹細胞がそれを取り巻く支持細胞との相互作用によって一定の機能を持つ成熟T細胞、B細胞になる過程での物質的基盤を、多数のモノクローナル抗体を使って明らかにしようとするもので、炎症性疾患のみならず悪性腫瘍の原因の究明・治療の分野にも広くおいに貢献することが期待されるものである。特に、TおよびBリンパ球の分化におけるストローマ細胞の作用が、種々の細胞間接着因子を介する細胞間相互作用によるものとして解析が進められている。最近の重要な成果として、①マウス造血系前駆細胞におけるCD71(トランスフェリン・リセプター)TCRの発現と機能の研究では、CD71に対するモノクローナル抗体(HANA-5)を用いて、c-kit陽性骨髓幹細胞でのTfR陽性細胞の分化能力、静止期c-kit陽性細胞の分裂開始と細胞表面のTfRの機能との関連についての解析、②造血系細胞分化における接着因子間相互作用の研究では、造血系細胞の分化増殖、生体内循環、炎症サイトへの浸潤、さらには癌細胞の転移など様々な現象に関与している各種インテグリン分子のうちで、TおよびBリンパ球の初期分化にはVLA-4/VCAM-1間の相互作用が特に重要であることを解明したことなどである。現在進められている研究としては、前者については、プレT細胞の増殖の機構とプレT細胞がどのようにして機能的なT細胞抗原リセプターを発現するようになるかという問題の解明である。これまで遺伝子導入マウスや遺伝子欠損マウスを用いて分子生物学的手法によって精力的に研究が進められてきたが、

依然として解決されておらず、その理由の1つとして、T細胞分化を *in vitro* で効率よく再現できる実験系のないことが考えられる。喜納らは、BALB/c マウスに自然発症した胸腺腫から胸腺ストローマ細胞株に依存して増殖する多数のプレT細胞株を樹立した。これらのプレT細胞株はユニークな増殖要求性を示し、さらに胸腺環境内で成熟T細胞への分化を示すことからプレT細胞の初期分化を解析する良いモデルと考えられ、分化誘導の *in vitro* 化と増殖機構の解析を進めている。また、後者についてはマウス VCAM-1 には分子量107kD (L-VCAM-1) と42kD (S-VCAM-1) の2種が存在すること、これらの分子が造血系細胞の分化増殖の調節に関与していることを明らかにしてきた。さらに、VCAM-1 にはストローマ細胞によって放出され、血液中に存在する液性の VCAM-1 分子も知られており、今後、これらの VCAM-1 分子の発現調節機構とその造血細胞分化における役割の違いについて、分子生物学的および生化学的な側面から詳細に検討を進める予定である。

〔現構成員〕（平成6年3月31日現在）

教授 鈴木 康弘

助教授 喜納 辰夫

## 2. 細胞生物学分野

昭和63(1988)年4月の研究所改組に伴い、癌細胞の増殖ならびに細胞分化の基礎的研究を行うことを研究課題として設置された分野である。歴史的変遷は以下のようなものである。

### a 細胞化学部門(昭和41年7月1日～63年4月7日)

昭和41(1966)年7月、病理学部門高松英雄教授が着任、初代教授として細胞化学部門がスタートした。Gomori-Takamatsu 法と一般に呼び習わされているホスファターゼの細胞化学的検出法に見られるような、高松の細胞化学分野での業績を基盤にした創設であったと聞いている。高松はまた「組織化学の父」とも言われ、日本組織化学会(現：日本組織細胞化学会)の創設者

としても知られる。

高松の停年退官(昭和50年4月)後、昭和51(1976)年4月、ウイルス研究所市川康夫助教授が第2代の教授として就任した。市川教授の専門は血球細胞の分化であり、就任以前に樹立されていた分化誘導可能な骨髄性白血細胞株M1は、細胞分化の機構に迫るモデルとして、現在でも世界中で用いられており、この業績によって、市川は昭和50(1975)年の高松宮妃癌研究基金学術賞を受賞した。M1細胞は未分化な白血病的な骨髄芽球として増殖し、同系SLマウスに移植すると白血病を誘発し、死に至らしめるが、この細胞の特徴は、*in vitro*で正常好中球やマクロファージへの分化を誘導できることにある。癌の分化誘導療法という概念を確立する端緒ともなった発見である。このM1細胞の分化を誘導するサイトカインとしてインターロイキン6(IL-6)とともに、新しいサイトカインLIF(leukemia inhibitory factor)が発見され、クローニングされた。LIFはM1細胞の分化誘導という作用を超えて、ES細胞(embryonic stem cell)と呼ばれる多分化能を持った幹細胞を、未分化なままに保ったまま増殖させる能力を持ち、現在生物学に革命をもたらしつつある遺伝子ターゲティングに盛んに用いられている。遺伝子ターゲティングでは、ES細胞を多分化能を保持したまま増殖させる必要があるが、そのためにLIFは必須の因子として用いられており、ターゲティング技術の進歩、普及に大きな貢献をしたと言えよう。M1細胞の思わぬ展開であった。

市川が退官(昭和61年3月)後、11月、永田和宏講師が教授となり、現在に至っている。なお、昭和63(1988)年4月の研究所改組により、細胞生物学分野となって、新たにスタートした。

### b 細胞生物学分野(昭和63年4月8日～)

本研究分野は、大きく分けて2つの柱のもとに研究を進めている。第1の柱はストレス蛋白質の機能と発現に関するものであり、第2の柱はM1細胞を中心とした細胞分化に関する研究である。

第1の研究主題に関しては、現在のところ大きく分けて3つのテーマに分

けられるだろう。第1はわれわれが発見し、cDNA および遺伝子のクローニングを行った新しいストレス蛋白質 HSP47に関するものである。

ストレス蛋白質は、細胞が熱ショックをはじめとする各種ストレスにさらされた時、一過的に急速に合成する蛋白質であり、免疫応答が生体レベルで防御機構を司っているのに対して、ストレス応答は、細胞レベルでの防御反応を行っているものである。一方、ストレス蛋白質はそのようなストレスがかかったときだけでなく、正常時にも細胞の正常な活動にとって必須の役割を担っていることが明らかになり、にわかに注目されるようになった。

HSP47は、細胞内の小胞体に局在するストレス蛋白質であり、コラーゲンに結合することができる。コラーゲンは合成されて、小胞体内に入り、そこからゴルジをへて細胞外に分泌されるが、HSP47はプロコラーゲンが小胞体に入ってきた直後から結合し、ゴルジ体へ輸送されたところで解離する。その作用は、まだ完全には明らかになっていないが、プロコラーゲンのプロセッシングおよび小胞体からゴルジへの輸送に関係しているものと思われる。

HSP47は機能的にコラーゲンと関係するだけでなく、発現の面からもコラーゲンと強い相関を持っている。細胞の癌化などによってコラーゲンの合成が低下すると、HSP47の発現も低下し、逆に細胞の分化によってコラーゲンを作り出すようになると HSP47の発現も上昇する。またコラーゲンを作っていない細胞では HSP47もまったく作られていない。このような HSP47とコラーゲンの相関に注目し、われわれは肝硬変の際にコラーゲンの誘導とともに、HSP47の発現がどうなっているかを調べた。その結果、肝硬変の進行とともに、HSP47が顕著に発現誘導されていることを確かめた。HSP47はコラーゲンの分泌蓄積に関与すると考えられるので、この場合には HSP47の発現を負に調節することで、肝硬変の進行を遅らせる可能性が考えられる。遺伝子 DNA のクローニングも終え、現在その発現調節領域の解析を進めている。

ストレス蛋白質の第2のテーマは、そのような蛋白質の合成を調節してい

る因子の研究である。従来、ストレス遺伝子を調節する転写因子として HSP 1 および HSP 2 という 2 つの因子が知られていたが、われわれの研究室の中井彰助手が新しい因子 HSP 3 と HSP 4 をクローニングしたので、世界的に現在ストレス調節因子として 4 種のものが知られるようになった。HSP 3 および HSP 4 は、その発現および機能の両面について、組織特異性をもった転写因子であることが分かり、この分野の研究に大きなインパクトを与えることになった。

ストレス蛋白質研究の第 3 のテーマとして、生体内におけるストレスを取り扱えるようになってきた。われわれの分野では、このようなより臨床に密接な関係を持つストレスを取り扱うべく、虚血に注目して生体レベルでのストレス応答を取り扱っている。ラットを用いて虚血モデルを作ると、全脳虚血の場合は、海馬領域に神経壊死が見られる。この海馬を取り、そこでのストレス蛋白質の発現を調べると、わずか 5 分間の虚血によっても明らかなストレス蛋白質の発現が観察される。ストレス蛋白質を発現させ、蓄積させてから強い虚血をかけると、神経細胞は壊死を起こしにくくなり、このストレス蛋白質が、神経細胞を壊死から守っていることが分かる。最近われわれは脳虚血においても、熱ショックなどと同様、脳内で HSF が活性化されていることを突き止め、さらにその HSF が HSF 1 であることを確認した。これは虚血によって HSF 1 が生体レベルで活性化されることを初めて示したものである。

このように、生体レベルから、細胞レベル、そして分子レベルまで、われわれの分野ではストレス応答の調節機構と、ストレス蛋白質の機能および生体での役割について広範な研究を進めている。

われわれの分野の第 2 の柱は、細胞分化に関わるものである。M1 細胞を素材に分化に伴う細胞の変化およびその変化を誘導する分子機構に関して研究を進めている。その 1 つは細胞骨格蛋白質に関するものである。M1 細胞が分化すると、運動能などの機能的な変化だけでなく、形態的にも顕著な変化を引き起こす。核の偏在や細胞質の膨大などの変化であり、これらは中間



径フィラメントによって担われていることが知られている。M1細胞の分化の際に、中間径フィラメントの一種、ビメンチンの発現を調べたところ、未分化M1細胞にはほとんど見られないのに対して、分化に伴って劇的な誘導が見られた。この誘導の機構を明らかにすべく、マウスビメンチンの遺伝子をクローニングし、プロモーター解析を行った。そして、分化に応答する領域、正の調節領域、負の調節領域などの特定をすることができた。

また、分化の誘導機構そのものは、困難なテーマではあるが、もちろん興味深いテーマである。M1細胞の分化とともに、helix-loop-helix 蛋白質である Id 遺伝子の転写が上昇していることが明らかになり、Id 遺伝子発現の意味についても研究を進めM1細胞を IL-6 などによって分化させると、IdmRNA の蓄積が顕著に上昇することが分かった。現在M1細胞の分化調節という観点から、この Id 蛋白質の意味について検討している。

〔現構成員〕（平成6年3月31日現在）

教授 永田 和宏

助教授 大川 欣一

助手 平芳 一法、中井 彰

### 3. 腫瘍学分野

昭和63(1988)年4月の研究所改組に伴い胸部腫瘍の発症機序や病態について、病理組織学的研究を行い、その診断および治療に関する技術の開発と研究を行うことを目的として設置された臨床研究分野である。

昭和64年1月、医学部高橋正治助教授が教授に就任し、附属病院第1内科講師より昇任した倉澤卓也助教授とともに肺癌を中心とする臨床腫瘍学研究を発足させた。臨床研究を理論的に裏付けるための前臨床的基礎研究は必須である。高橋は放射線腫瘍学を専門とし、倉澤は呼吸器系患の化学療法を専門とした。しかし、当分野には教授、助教授以外の定員がつかず、また研究所附属病院の改組がなされていなかったために診療科を持っていなかった。したがって、設備とマンパワーの不足を補うために、一部の基礎研究は医学

部放射線医学教室(主任阿部光幸教授)と、また、臨床研究は当研究所附属病院第1内科(主任久世文幸教授)と放射線部との共同研究として進めてきた。その研究の方向は、①癌の制御、②治療による副作用の防止、に要約される。放射線療法と化学療法による肺癌の内科的療法の対象は、いろいろな理由で、手術の適応にならないような極めて劣悪な条件下にある患者である。遠隔転移頻度の高い肺癌では、これを制御するために化学療法は不可欠であるが、局所的に進行した肺癌には十分な化学療法の効果を期待することができず、したがって放射線療法が主体とならざるを得ない。しかし、腫瘍の大きさが増すのに伴って、低酸素層の増加による放射線効果の低下も避けられず、放射線に何らかの方法を併用する必要がある。その方法には、①低酸素性細胞放射線増感剤の併用、②温熱療法との併用があり、そのいずれも腫瘍の増大に伴って増加し、放射線抵抗性を示す低酸素層の癌細胞をターゲットとするものである。同時に、③広義の放射線増感作用を有する抗癌剤との併用(CDDP、VP-16、5-FUなど。ただしCDDP、VP-16は5-FUよりも増感作用が小さい)の研究は常酸素圧の癌細胞層を早く死滅させ、低酸素層の再酸素化を促すことで有意義である。また、生態の免疫能を賦活させることによって局所の治療効果を高め、一方では放射線や化学療法の副作用を軽減させることを目的として、④BRM(生物学的応答修飾物質)との併用の研究も行われた。放射線治療の基本は、癌巣に対しては致死効果を得るのに必要な線量を投与すること、一方では照射による副作用を避けるために障害を最小限にとどめることにある。局所的に進行した肺癌を制御するためには65Gy以上の線量を必要とするが、この線量域では肺線維症や脊髄障害など、QOLを低下させる晩発性障害は必発である。しかし、肺線維症を癌巣周囲の小範囲に局限させ、脊髄線量を50Gy以下にとどめれば、問題となるような症状は避けることができる。すなわち、⑤空間的線量分布の改善が基本的な課題であり、治療用コンピューターを導入し、CTとリンクさせた上、空間的線量分布の改善を目的とした研究を行ってきている。同時に、放射線肺炎(肺線維症)を病態生理学的に解明し、新たに治療法を開発するために、⑥放射線

肺炎と肺表面活性物質(サーファクタント)との関係を研究している。平成4(1992)年、倉澤助教授の転出に伴い、その後任として医学部芝本雄太講師が助教授に就任した。芝本は既述の①低酸素性細胞放射線増感剤の研究をテーマとして研究を行ってきたが、のちにエッセン大学にて「腫瘍細胞の微小核形成による細胞増殖能の予測法」の技術を習得した。帰国後、この技術をさらに発展させて、癌に対する放射線、抗癌剤の効果を予測する方法、すなわち、⑦癌細胞の微小核形成法による治療効果の予測に関する研究を行っている。治療効果の予測法にはいくつかの方法が提唱されてきているが、この方法は1週間以内でその予測が可能で、同時に腫瘍の生物学的特徴(増殖能)も評価し得る利点がある。動物実験では既にその予測した効果と実際の予後との相関は証明されているが、ヒトの癌については現在、肺癌、脳腫瘍を中心に検討を進めているところである。

以上が、平成6年までの分野の生いたちと現況であるが、平成10年を目処に行われている胸部研臨床部門と医学部附属病院との合併問題を踏まえて、胸部研附属病院の診療科名称の変更が検討されてきた。その結果、腫瘍学分野としての臨床活動の基盤を従来の第1内科から理学呼吸器科に変更し、放射線部とともに診療活動を行うことになった。まだ多くの不確定要素はあるが、この基本路線に沿って研究活動を進める予定である。

〔現構成員〕(平成6年3月31日現在)

教 授      高橋 正治

助教授      芝本 雄太

## 第5項 廃止された非公認研究部門

### 1. 小児特異性研究部門

研究所開設と同時に設けられ、佐川一郎助教授(後、教授昇格)、後には小林裕助教授が担当、小児結核を研究課題としてきたが、小児結核の激減などの事情もあり、昭和41(1966)年3月31日廃止された。

## 2. 病態生理学部門

病態生理学部門は、辻周介助教授によって臨床部門として運営されていたが、昭和32(1957)年10月辻助教授の理学的診療学部門教授昇格に伴い、基礎研究部門として運営されることになり、大島駿作助手が助教授に就任した。しかし、昭和41年3月31日に内科学第2部門に吸収・廃止された。

## 第 3 節 施 設

### 第 1 項 附 属 病 院

本研究所においては昭和16(1941)年 6 月16日以来、外来診療、入院患者収容の取り扱いを開始していたが、正式に附属病院が設置されたのは、23年後の昭和39(1964)年 4 月 1 日である。研究所開設時の143病床が便宜的に運用されていたが、昭和40年 4 月に外科診療科が設置され、外科診療科の17病床と病院教官として初めて講師 1、助手 2 が定員配当された。昭和42(1967)年 6 月には第 1 内科、第 2 内科、外科の 3 診療科が設置された。昭和50(1975)年10月に放射線診療科が設置されたが、放射線診療科は昭和59(1984)年 4 月に理学呼吸器診療科に転換された。また、昭和53年 6 月には検査部が設置された。現在、附属病院には、診療科、中央診療施設、看護部、薬剤部が設置・運営されている。

#### 1. 診 療 科

第 1 内 科	診療科長	久世文幸(併任)
	助 手	村山尚子、田中栄作、鈴木克洋(配置定員 1)
	病 床 数	40(一般28、結核12)(配置病床143)
第 2 内 科	診療科長	泉 孝英(併任)
	助 手	小山 弘(配置定員 4)
	病 床 数	40(一般25、結核15)(配置病床 0)
外 科	診療科長	人見滋樹(併任)

## 第17章 胸部疾患研究所

	講 師	青木 稔
	助 手	水野 浩、小林 淳(外国出張休職中)、 横見瀬裕保、池 修(配置定員3)
	病 床 数	40(一般27、結核13)(配置病床17)
理学呼吸器科	診療科長	久野健志(兼任)
	助 教 授	三嶋理晃
	講 師	陳 和夫
	助 手	越久仁敬(配置定員3)
	病 床 数	30(一般20、結核10)(配置病床0)

現在、京都大学医学部附属病院との統合計画が進められており、そのため、現在の各診療科の名称変更と診療対象の明確化を予定して、以下のよう  
な平成7年度概算要求が行われている。

第 1 内 科 → 呼吸器感染症科(感染・炎症学分野)：結核・非定型抗  
酸菌症・呼吸器感染症の診療

第 2 内 科 → 呼吸器内科(環境呼吸器病学分野・臨床免疫学分野)：閉  
塞性肺疾患(喘息・慢性気管支炎／肺気腫・びまん性汎細  
気管支炎)間質性肺疾患(サルコイドーシス・肺線維症)、  
肺癌の診療

外 科 → 呼吸器外科(胸部外科学分野)：肺・縦隔・胸壁・横隔  
膜の外科療法

理学呼吸器科 → 理学呼吸器科(臨床肺生理学分野・腫瘍学分野)：呼吸不  
全および呼吸器疾患の理学的診療、肺癌の診療

配置定員、配置病床数の不一致は、研究所内で弾力的運用が行われたため  
であり、統合を控えて、今後解決しなければならない大きな課題である。

## 2. 中央診療施設

### a 検 査 部

昭和53(1978)年6月、教官1名、技官2名の配置を伴って検査部が設置さ

れた。①細菌、②病理、③血液、④肺機能、⑤免疫の5つの柱を設け、検査部の整備、充足を図ることが基本方針とされ、主任はそのうちの最低1つに堪能な教官を当てる方針とされた。臨床検査業務は、呼吸器疾患の診療に必要な項目を中心に常勤技師・技官5名、非常勤職員6名によって行われている。最近の年間業務量の概数は、①一般細菌検査1万200件、結核菌検査5,400件、②病理診断用パラフィンブロック作成で2,500件、細胞学的診断は4,500件、気管支肺胞洗浄液細胞分画検査は250件、③血液検査1万件、④肺機能検査1,500件、⑤細胞性免疫検査は500件、輸血に関係した血液適合検査は1,000件である。

研究課題としては、線維化肺疾患、炎症性気道疾患など確定診断が病理学的所見から行われる疾患を中心に進められてきた。びまん性肺疾患の診断のために開胸肺生検が約300例、肺疾患535例の剖検が行われている。また、他施設と共同してびまん性肺疾患症例の開胸肺生検約880例の検討をも行っている。このような症例研究から、慢性線維化肺疾患では死亡前に加わるDAD(びまん性肺領域傷害)は慢性経過の肺病変とは区別されるとの指摘を行い(原因不明の間質性肺炎国際シンポジウム、昭和63年、東京)、これがBOOP(特発性器質性肺炎)症例の認識へと展開した(BOOP国際会議、平成2年、京都)。また、わが国で記載されたDPB(びまん性汎細気管支炎)について欧米・アジアの炎症性気道疾患症例との対比検討を行ってDPBの病理診断基準を提唱する(世界サルコイドーシス会議、昭和62年、ミラノ、平成3年、京都)などの報告を行ってきた。

#### b その他の中央診療施設

その他の中央養護施設としては、放射線部、手術部、輸血部、麻酔部、材料部が設置されている。

#### c 看護部

看護部長以下69名の定員が、外来・病棟・手術場・材料部に配置されているが、病床数、医療の高度化の現状からは極めて厳しい勤務状況となっている。

d 薬 剤 部

薬剤部長以下6名が配置されているが、医薬分業の推進による外来患者に対する院外処方箋の増加、服薬指導のあり方と附属病院における薬剤業務のあり方の重要な検討期を迎えている。

表17-2 歴代病院長

氏 名	在 任 期 間
内藤 益一	昭和39年4月1日～昭和39年7月16日(病院長事務取扱) 昭和39年7月16日～昭和43年7月15日
辻 周介	昭和43年7月16日～昭和43年10月20日
長石 忠三	昭和43年10月20日～昭和45年10月19日
前川 暢夫	昭和45年10月20日～昭和49年10月19日
寺松 孝	昭和49年10月20日～昭和53年10月19日
佐川弥之助	昭和53年10月20日～昭和57年6月1日
大島 駿作	昭和57年6月1日～昭和61年4月1日
久世 文幸	昭和61年4月1日～平成2年3月31日
久野 健志	平成2年4月1日～平成4年3月31日
泉 孝英	平成4年4月1日～平成5年4月1日
人見 滋樹	平成5年4月1日～

## 第2項 附属感染免疫動物実験施設

本研究所では、創設以来、結核、胸部疾患の臨床と基礎医学面からの研究が行われ、当初より中小動物を用いた動物実験が大きな位置を占めていた。昭和56(1981)年には文部省令により結核胸部疾患研究所附属免疫動物実験施設として設置され独立した機構となった。

本施設は、施設長(兼任)、専任教官(助教授)と2名の行政職職員と定員外職員から構成されている。施設長は、桂義元(在任昭和56年4月1日～62年3月31日)、竹田俊男(在任昭和62年4月1日～平成6年3月31日)を経て現在は前田道之(在任平成6年4月1日～)となっている。



### 第3節 施設

時代の変遷とともに、動物実験に供されてきた動物種は大きく変化してきたが、現在、マウス約1万2,000匹、ラット200匹、ウサギ30羽、イヌ16匹が年間を通じて、本施設で飼育、動物実験に供されている。本施設で竹田教授が26年の歳月をかけて開発した老化促進モデルマウスは国内外の研究施設170カ所に分与され老化および老化に伴う諸疾患の研究に大きく寄与している。

本施設専任助教授である前田は、成人T細胞白血病成立機構の解明および生殖医学に関する基礎的研究を行っている。